

University of Groningen

## Aspecten van de bijnierchirurgie

van de Stadt, Frans Rutger

**IMPORTANT NOTE:** You are advised to consult the publisher's version (publisher's PDF) if you wish to cite from it. Please check the document version below.

### *Document Version*

Publisher's PDF, also known as Version of record

### *Publication date:*

1965

[Link to publication in University of Groningen/UMCG research database](#)

### *Citation for published version (APA):*

van de Stadt, F. R. (1965). *Aspecten van de bijnierchirurgie*. [, Rijksuniversiteit Groningen]. [S.n.].

### **Copyright**

Other than for strictly personal use, it is not permitted to download or to forward/distribute the text or part of it without the consent of the author(s) and/or copyright holder(s), unless the work is under an open content license (like Creative Commons).

The publication may also be distributed here under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license. More information can be found on the University of Groningen website: <https://www.rug.nl/library/open-access/self-archiving-pure/taverne-amendment>.

### **Take-down policy**

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

*Downloaded from the University of Groningen/UMCG research database (Pure): <http://www.rug.nl/research/portal>. For technical reasons the number of authors shown on this cover page is limited to 10 maximum.*

ASPECTEN VAN  
DE BIJNIERCHIRURGIE

F. R. VAN DE STADT

## ASPECTEN VAN DE BIJNIERCHIRURGIE

*“ . . . . but a basic knowledge of the underlying physiology and physiologic chemistry is essential in studying an operative procedure.”*

WALTMAN WALTERS



## STELLINGEN

### I

Het is te verwachten dat primair aldosteronisme als oorzaak van hypertensie vaker zal worden gevonden indien vóór het onderzoek niet zoutbeperking wordt voorgeschreven.

### II

Voor dubbelzijdige bijnier-exploratie in één tempo is de paravertebrale toegang te verkiezen.

### III

Voor patiënten met bronchuscarcinoom is een praeoperatief onderzoek van de bijnierfunctie van belang.

### IV

Proefexcisie uit het pancreas worde slechts gedaan bij operabele afwijkingen die niet duidelijk maligne zijn.

### V

Bij patiënten met aangetoond prostaatcarcinoom en niet verhoogde zure fosfatase kan men de normale prostatectomie overwegen.

### VI

De later optredende slikklachten na operatief herstel van congenitale oesophagusatresie moeten niet alleen worden toegeschreven aan littekenstrictuur van de anastomose doch ook aan mogelijke innervatie-stoornis.

### VII

In gevallen van laterale malleolusfractuur is dikwijls een operatief herstel van het mediale bandapparaat noodzakelijk.



#### VIII

Bij de behandeling van portale hypertensie, ter voorkoming van bloeding uit oesophagus-varices, heeft de splenorenale anastomose een betere prognose dan de directe of de zijdelingse anastomose tussen vena portae en vena cava.

#### IX

In een deel van de gevallen van longtuberculose is resectie-therapie nog noodzakelijk.

#### X

Voor het herstel van de continuïteit na darmresectie is de „end-to-end” anastomose te verkiezen boven de „side-to-side” techniek.

#### XI

In de differentiaaldiagnostiek van het stompe buiktrauma kan het bijnierletsel belangrijke therapeutische consequentie hebben.

#### XII

De in de Nederlandse Antillen vigerende verkeersregel, dat bij een T-kruising ieder afslaand verkeer, ook dat van rechts, voorrang moet verlenen, worde ook in de Nederlandse verkeersvoorschriften opgenomen.

#### XIII

Algemene ontwapening behoeft niet te leiden tot ernstige werkloosheid.

STELLINGEN BEHORENDE BIJ  
F. R. VAN DE STADT  
ASPECTEN VAN DE BIJNIERCHIRURGIE  
GRONINGEN 1965

---



RIJKSUNIVERSITEIT TE GRONINGEN

# ASPECTEN VAN DE BIJNIERCHIRURGIE

PROEFSCHRIFT

TER VERKRIJGING VAN DE GRAAD VAN DOCTOR IN DE  
GENEESKUNDE AAN DE RIJKSUNIVERSITEIT TE GRONINGEN  
OP GEZAG VAN DE RECTOR MAGNIFICUS MR E. H. S'JACOB,  
HOGLERAAR IN DE FACULTEIT DER RECHTSGELEERDHEID  
IN HET OPENBAAR TE VERDEDIGEN OP WOENSDAG  
13 OKTOBER 1965 DES NAMIDDAGS TE 4 UUR

DOOR

FRANS RUTGER VAN DE STADT

GEBOREN TE KAMPEN

N.V. DIJKSTRA'S DRUKKERIJ V/H BOEKDRUKKERIJ GEBR. HOITSEMA  
GRONINGEN

Promotor: Prof. Dr. L. D. EERLAND

## EEN WOORD VOORAF

De voltooiing van dit proefschrift is voor mij aanleiding tot een terugblik op mijn medische loopbaan, waarvan het einde reeds in een niet meer zo ver verschiet ligt.

Ik denk daarbij aan mijn opleiding tot arts, aan, voor mijn gevoel beroemde, hoogleraren als VAN WIJHE en HAMBURGER, aan KOCH, WIERSMA en VAN DER SCHEER, VAN DER VALK, aan NIJHOF en ENGELHARDT en vele anderen.

Het waren de hoogleraren KOCH en later MICHAEL, die bij mij belangstelling voor de Heelkunde wekten, waardoor ik, na enige malen in de huisartsenpraktijk te hebben waargenomen, met enthousiasme mijn eerste assistentschap in de Chirurgie aanvaardde bij KOCH Jr. te Middelburg.

Zeergeleerde KOCH, je weet hoe de twee Middelburgse jaren onvergetelijk voor mij zijn - niet alleen door het zijn in het mooie Zeeland en door jullie gastvrije huis, maar ook door de moderne wijze waarop je, toch „in de peripherie”, de chirurgische praktijk uitoefende. Pas later eigenlijk heb ik naar waarde weten te schatten, hoe je reeds in die tijd - en naar ik meen velen ver vooruit - het was omstreeks 1933 - de intraveneuze parenterale voeding en therapie toepaste. Het versterkte mij in mijn chirurgische ambitie.

Het was dan ook een grote vreugde, Hooggeleerde MICHAEL, toen U mij toestond onder Uw leiding, in groter verband, mij verder te mogen bekwamen in de Heelkunde.

Het lot heeft echter gewild dat meerdere leermeesters zich over mij moesten ontfermen. Overigens was nu ook het geluk met mij, omdat ik daardoor heb kunnen ervaren, Hooggeleerde BOEREMA, hoe het was onder jouw leiding te mogen werken, toen je, als chef de clinique, een hoogleraarloos tijdperk moest overbruggen.

Hooggeleerde EERLAND, U was het tenslotte die, wat betreft mijn opleiding tot chirurg, de puntjes op de i hebt gezet. Met Uw komst is de kliniek, heel geleidelijk, een nieuw tijdperk ingegaan. Helaas was ik reeds vertrokken, toen werkelijk de grote stap naar de long- en hartchirurgie

werd gezet. Maar niet minder dankbaar blijf ik U voor hetgeen ik van U heb mogen leren, en voor het door mij zo hoog gewaardeerde contact, dat U, ondanks de grote afstand Groningen-Curaçao, met mij hebt willen bestendigen en dat resulteerde in Uw uitnodiging, om in 1958 weer in de kliniek terug te komen.

Was de situatie op Curaçao, gezien in medisch-wetenschappelijke zin uiteraard heel anders, toch, Zeergeleerde VAN RAALTE, waren het je medisch inzicht en je zin voor wetenschap, die het werken met jou, als Chef van de Geneeskundige Dienst der Oliemaatschappij, dikwijls aan het Universitaire niveau deden denken. Ook de Curaçaosche periode meen ik daardoor te mogen zien als een voortgezette leertijd. Ik wil daarbij allerm minst voorbijgaan aan hetgeen de andere collegae, ook die in het andere ziekenhuis, met het bezielende voorbeeld van jullie, Zeergeleerde VAN DER SAR en Zeergeleerde WINKEL, in dit opzicht hebben bijgedragen.

Desondanks moesten, terug in Groningen, alle zeilen worden bijgezet om het veranderde tempo in de Chirurgische Kliniek weer te kunnen bijhouden.

Uit het feit, dat U, Hooggeleerde EERLAND, Hooggeachte Promotor, mij toen nog aan de grote reeks van Uw promovendi hebt willen toevoegen, mag ik misschien concluderen dat dit min of meer gelukt is. Ik ben U bijzonder dankbaar daarvoor, ook voor de aansporing en hulp die ik daarbij van U kreeg en die conditiones sine quae non voor het voltooien van dit werkje zijn geweest.

Hooggeleerde DOORENBOS, hoewel je het vanzelfsprekend leek te vinden, heeft het mij telkens weer getroffen, dat je zoveel avonden hebt willen geven om met mij het manuscript door te nemen. Het behoeft geen betoog dat je adviezen voor mij onontbeerlijk waren. Ik geloof overigens dat we hierin een uiting konden zien van de bijzonder prettige samenwerking tussen Interne en Chirurgische Kliniek.

Hooggeleerde ARENDS, zeer dankbaar ben ik voor je raad en vooral voor je daad, het pathologisch-anatomische gedeelte met mij nog eens kritisch te bekijken.

Hooggeleerde RITSEMA VAN ECK, Zeergeleerde DORLAS, ieder op eigen wijze hebben jullie met mij van gedachten willen wisselen over diverse facetten van dit proefschrift en met name over de homeostatische problemen die de bijnierchirurgie in het bijzonder aankleven. Mijn oprechte dank.

Zeergeleerde VISSER, jouw patientjes waren onder de meest interessante van de groep die ik heb mogen bestuderen. Het was telkens weer een groot,

en vooral zeer leerzaam genoeg de betreffende ziektegeschiedenissen met je te bespreken. Hartelijk dank vooral ook voor de wijze waarop je de moeite hebt genomen je weer in deze gevallen te verdiepen.

De Stafleden en de Assistenten van de Chirurgische Kliniek en zeker niet minder de medewerksters en medewerkers in de verplegings-sector en in laboratorium en roentgenafdeling, dank ik zeer voor de prettige samenwerking en in het bijzonder voor het begrip dat zij toonden voor de soms moeilijke omstandigheden die nu eenmaal onvermijdelijk zijn bij het samengaan van het klinische werk en het schrijven van een dissertatie.

In niet mindere mate geldt dit voor mijn gezin dat zonder twijfel mee heeft moeten lijden wanneer door tijdsgebrek de gezelligheid en zelfs de vacantiegenogens danig in de verdrukking kwamen. Allen hebben dit als vanzelfsprekend geaccepteerd.

Zo heb jij, Zeergeleerde ARNOUT KOCH, door je stimulerende belangstelling een belangrijke bijdrage geleverd in wat tenslotte bereikt werd. Daarvoor, en voor je vertaling van de Samenvatting, wil ik je hier bedanken.

It was very kind of you, Dr. WRIGHT, to give a finishing touch to this Summary. I thank you very much.

Zeer geachte Heer HEIKENS, zoals voor zovelen mijner voorgangers hebt U ook voor mij het tekenwerk willen verzorgen. U hebt dat ook nu weer op bewonderenswaardige, en vooral ook op zeer snelle wijze gedaan. Ik dank U daarvoor zeer.

Zeer geachte Mejuffrouw SMAAL, U dank ik voor het typen van het eerste deel van het manuscript. Helaas kon U het niet voltooien. In Mejuffrouw KUTPER en haar medewerksters en ook in jou, TED, vond ik gelukkig even welwillende als waardige opvolgsters. Hartelijk dank voor deze onmisbare schakel.



## INHOUD

Inleiding . . . . .	v
I Historie . . . . .	1
II Embryologie van de bijnier . . . . .	7
III Anatomie en Histologie. . . . .	10
IV Functies van de bijnierschors . . . . .	13
Zones van de bijnierschors . . . . .	13
De bijnierschorshormonen . . . . .	15
Het zelfreguleringsmechanisme. . . . .	16
De uitscheidingsproducten van de bijnierschorshormonen	18
V Oorzaken van schorshyperfunctie . . . . .	19
Het syndroom van CUSHING . . . . .	19
Primair aldosteronisme . . . . .	23
Het adrenogenitale syndroom . . . . .	26
VI Verschijnselen van schorshyperfunctie. . . . .	28
Primair aldosteronisme . . . . .	28
Het syndroom van CUSHING . . . . .	29
Het adrenogenitale syndroom . . . . .	31
VII Diagnostiek van schorshyperfunctie. . . . .	33
Primair aldosteronisme . . . . .	33
Het syndroom van CUSHING . . . . .	34
Het adrenogenitale syndroom . . . . .	37
VIII Therapie van schorshyperfunctie . . . . .	38
Primair aldosteronisme . . . . .	38
Het syndroom van CUSHING . . . . .	38
Het adrenogenitale syndroom . . . . .	42
IX Physiologie van het bijniermerg . . . . .	43
X Oorzaken van merghyperfunctie. . . . .	44
XI Verschijnselen van merghyperfunctie . . . . .	48
XII Diagnostiek van merghyperfunctie . . . . .	52
XIII Therapie van merghyperfunctie . . . . .	57
XIV Niet-functionerende tumoren van de bijnierschors . . . .	59
XV Niet-functionerende tumoren van het bijniermerg . . . .	69
XVI Diagnostiek van bijniertumoren . . . . .	76

XVII	Prae-operatieve behandeling . . . . .	82
XVIII	Anaesthesie . . . . .	84
XIX	Post-operatieve behandeling . . . . .	89
XX	Adrenalectomie wegens andere indicatie dan bijnierpathologie	91
XXI	Techniek voor de bijnierchirurgie . . . . .	93
XXII	Ziektegeschiedenissen. . . . .	105
	Syndroom van CUSHING . . . . .	105
	Primair aldosteronisme . . . . .	124
	Phaeochromocytoom . . . . .	132
	Niet-functionerende mergtumoren . . . . .	144
	Niet-functionerende schors-tumoren . . . . .	145
	Adrenogenitaal syndroom . . . . .	146
	Niet-functionerende cysten . . . . .	147
	Samenvatting . . . . .	148
	Summary . . . . .	153
	Geraadpleegde literatuur . . . . .	161



## INLEIDING

In 1906 verscheen in Bruns' Beiträge zur klinischen Chirurgie een zelfs voor die tijd lyrische ontboezeming van HENSCHEN naar aanleiding van een door KRÖNLEIN verrichte bijnieroperatie. HENSCHEN schreef toen: „... zur Chirurgie jenes geheimnisvollen, dem Pankreas nachbarlich anliegenden Eustachiusschen Organe – der Nebenniere, an die sich bis jetzt das Messer der Chirurgie nur scheu und zögerend herangewägt hat.”

Het betrof toen grote bijniercysten. De resultaten waren slecht en dat verwonderde niet, gezien de zeer moeilijke topographie en vooral ook, doordat die „capsulae atrabiliarae des Bartholin in ihren physiologisch-funktionellen und pathologischen Beziehungen auch heute noch von einem dichten Mysterium und einem geheimnisvollen, erst nur wenig gelichteten Schleier umhüllt sind.” De schrijver voorspelt dan ook: „Die Chirurgie der Nebennieren wird wohl immer eine „Raritäten Chirurgie” bleiben”, maar niettemin: „wird der Chirurg an diesen heroischen Eingriffe sich immer wieder heranwagen müssen.”

En dat heeft hij dan in de volgende 60 jaren wel gedaan, eerst inderdaad „zögerend”, maar steeds drier, daartoe aangespoord door de internist – thans de endocrinoloog – die nog steeds bezig is de geheimzinnige sluier verder op te lichten. Want nog is over de bijnieren niet alles bekend en nog is dus onderzoek nodig, is uitwisseling van ervaringen gewenst.

Mededeling te doen van de ervaringen uit de Groningsche Chirurgische Kliniek – hoe bescheiden deze ervaringen ook mogen zijn – is het doel van dit proefschrift.



## HISTORIE

„Le hasard ferat peut-être quelque jour ce que tous les soins n'ont pu faire.” Met het uitspreken van deze hoop moest in 1716 Montesquieu als voorzitter van een jury de beraadslagingen sluiten over de antwoorden, die waren binnengekomen op de prijsvraag: „Wat is het nut van de bijnieren?”

Op deze, door de Académie de Sciences de Bordeaux uitgeschreven prijsvraag, was namelijk geen bevredigend antwoord gegeven. Als we nu nagaan hoeveel onderzoek – in nog zeer kort verleden tijd – nodig is geweest om iets over de bijnieren te weten te komen, dan verwondert ons dit niet.

Toch had reeds ruim 150 jaar eerder – in 1563 – Bartholomeus Eustachius, Professor aan het Collegia della Sapienza te Rome, in zijn „Opuscula Anatomica Venetiis” een nauwkeurige beschrijving van de bijnieren gegeven. Het duurde echter tot 1714, eer deze tekeningen werden gepubliceerd (MANNIX et al., 1960).

Het was Eustachius opgevallen, dat deze organen – van een heel andere substantie dan de nieren, meer lijkend op placenta – zo vast vergroeid konden zijn met het diaphragma, dat het niet behoefde te verbazen, dat zij door vroegere anatomen over het hoofd waren gezien. Immers, bij het uitnemen der nieren bleven de bijnieren achter. Maar ook latere anatomen, als Vesalius en Falloppius, „neglected them entirely in their writings” (GOLDENBERG, 1960).

In de 18e eeuw verschenen werken van Cowper en Heister over de bijnieren, van Morgagni over accessoire schorstumoren (L. S. GRAHAM, 1953), terwijl in 1752 WINSLOW in een uitvoerige anatomische beschrijving voor het eerst de naam „suprarenal glands” gebruikte (GOLDENBERG 1960).

De eerste klinische mededeling over een ziekelijke afwijking ten gevolge van een bijnieraandoening wordt, in wat vage bewoordingen, door HURXTHALL (1962) toegeschreven aan COOK, die in 1756 een beschrijving zou hebben gegeven van een adrenogenitaal syndroom ten gevolge van gezwelvorming. Een halve eeuw daarna – in 1802 – volgt dan het door

BEVAN en ROWNHILD beschreven geval van een kind met het uiterlijk van een volwassen vrouw, ten gevolge van een bijniertumor. Verder heeft reeds in 1824 COMBE een ziekte beschreven, die later door een uitvoeriger en meer gedocumenteerde publicatie de naam van ADDISON zou krijgen (HURXTHALL, 1962). Nadat in 1837 RAYER het eerste geval publiceerde van een bijniercyste, verschenen omstreeks 1850 de later beroemd geworden publicaties van THOMAS ADDISON. Eén over „Anaemia, disease of the suprarenal capsules” in de „Medical Gazette”, Londen, 1849, en het tweede „On the constitutional and local effects of disease of the suprarenal capsules”, in 1855 uitgegeven by Highley in Londen.

Vrijwel tezelfdertijd heeft BROWN-SÉQUARD op grond van experimenteel onderzoek aangetoond, dat, althans voor zijn proefdieren, totale adrenalectomie fataal was, sneller nog dan dubbelzijdige nierexstirpatie. Natuurlijk waren er velen, die weigerden dit te geloven, ook op grond van eigen onderzoekingen. Het kan niet anders of de aanwezigheid van aberrant bijnierweefsel of achtergebleven schorsweefsel moet oorzaak zijn geweest dat deze proefdieren de experimenten overleefden.

Enkele jaren eerder had ECKER (1846) een goede beschrijving gegeven van de macroscopie en de microscopie van de bijnier. (GOLDENBERG 1960). In 1856 had VULPIAN gezien, dat het merg met ferrichloride een groene kleur aannam. (SOFFER, 1956). Hij begreep toen, dat de bijnier een stof uitscheidde met de structuur van een catechol-kern.

HENLE vond – in 1865 – de typische eigenschap van de cellen van het bijniermerg om door reductie van kaliumbichromaat de bruine kleur van het onoplosbare chroomdioxyde aan te nemen.

Ook op het gebied van de pathologie waren meerdere mededelingen verschenen. Na de reeds genoemde van RAYER in 1837 over bijniercysten (TERRIER en LECENE, 1906) en die van ADDISON in 1849 en 1855, constateerde DE CRECCHIO in 1865 voor het eerst het bestaan van bijnierhyperplasie. (HURXTHALL, 1962).

In 1886 publiceerde FRÄNKEL de ziektegeschiedenis van een 18-jarig meisje, dat leed aan hoofdpijn, hartkloppingen, braken en perioden van hypertensie. Bij obductie na de acute dood werden dubbelzijdige bijniertumoren gevonden, toen geduid als angiosaroom. Verder vond men harthypertrophie.

Enig verband tussen de ziekteverschijnselen en de bevindingen bij obductie werd toen nog niet gelegd, doch nadat in 1895 OLIVER en SCHÄFER bij proefdieren het bloeddrukstijgende effect van bijnierextract hadden geconstateerd (HURXTHALL, 1962) kwam FRÄNKEL in 1896 terug op dit geval,

daar zijn vermoeden van een zodanig verband bij zijn patiënte hiermee wel bevestigd werd. Dit moet dan wel het eerst bekende geval geweest zijn van een patiënt met phaeochromocytoom.

Ook bij de twee in 1897 door VON NEUSSER vermelde patiënten met hypertensie, aanvankelijk toegeschreven aan een nieraandoening, werd de bij obductie als „carcinomateuze veranderingen van de bijnier met diffuse arteriosclerose” beschreven pathologie verantwoordelijk gesteld voor de vaatveranderingen door hyperfunctie. Het is mogelijk, dat dit phaeochromocytomen geweest zijn!

Het bovengenoemde experiment van OLIVER en SCHÄFER in 1895 was vermoedelijk wel het eerste bewijs van het verband tussen bepaalde vormen van hypertensie en de bijnier.

Dit werd 2 jaar later bevestigd door ABEL en CRAWFORD (PRIESTLEY, 1962), doch direct na de eeuwwisseling – in 1901 – werd de werkzame stof onafhankelijk van elkaar door TAKAMINE en door ALDRICH geïsoleerd; weer enkele jaren later, in 1904, door STOLZ en DAKIN chemisch geanalyseerd en synthetisch bereid (VAN SCHIE, 1957).

Uit deze, misschien onvoldoend diepgaande, studie van de geschiedenis der bijnierpathologie krijgt men de indruk, dat in die tijd weliswaar duidelijk werd, dat een stof uit de bijnier – het adrenaline – verantwoordelijk was voor de bloeddrukverhoging en haar gevolgen, maar dat nog niet was doorgedrongen het besef, dat speciaal het bijniermerg de bron was van dit hormoon. PEIPER (1963) schrijft althans, dat ORTH in 1914 de eerste is geweest, die vermoedde, dat het adrenaline door het merg werd gevormd. Dit klopt echter niet met hetgeen DE VRIES et al. (1946) vermelden over de publicatie van WIESEL in 1907 over de obductie van een 2-jarig kind met „atherosclerose”, dat een „chromaffine” tumor van het bijniermerg zou hebben, terwijl bovendien PICK reeds in 1912 de naam phaeochromocytoma voorstelde. (HUME, 1960).

Intussen was het door de publicaties van KOHN in 1902 (HUME, 1960) en vooral van HAUSMAN en GITZERK (VAN SCHIE, 1957) gebleken, dat chromaffine weefsel niet alleen in het bijniermerg voorkwam maar ook buiten de bijnieren en dat in dit extra-adrenale chromaffine weefsel ook een phaeochromocytoom kan ontstaan.

Was tot nu toe het phaeochromocytoma alleen in verband gebracht met „essentiële” hypertensie, LABBÉ, TINEL en DOUMER gaven in 1922 de eerste uitvoerige beschrijving van de obductie van een patiënt met paroxysmale hypertensie door een dergelijk gezwel (HUME, 1960).

In hetzelfde jaar hebben VAQUEZ en DONZELOT voor het eerst de klinische

diagnose gesteld (HUME, 1960). In 1923 waren MASSON en MARTIN de eersten, die een phaeochromocytoom verwijderden. De patient overleed. Ook uit Frankrijk stamt dan – in 1926 – het geval van ROUX, misschien de eerste succesvolle operatie van een patient met een phaeochromocytoom. In dit geval was echter de diagnose niet voor de operatie gesteld. Ook hier stuit men op een prioriteitskwestie door de veel vaker verschenen mededeling, dat het C.W. MAYO was, die in 1927 de eerste succesvolle operatie verrichtte. Ook bij deze patiente was de diagnose niet vooraf gesteld.

Het betrof een 30-jarige patiente met aanvallen van hypertensie, hoofdpijn, palpitaties, soms slechte visus, benauwdheid, slapte, trillen en prikkelingen in de extremiteiten. Zij had een bloeddruk van 300/180, wijde pupillen, zij was bleek en klam.

Gedacht werd aan een invloed van de sympathicus, zodat een splanchnicus-doorsnijding werd overwogen. Tevens zat de bedoeling voor de buikholte te exploreren. Dit geschiedde op 1 oktober 1927: de linker bijnier was tweemaal te groot, de rechter iets vergroot. Verder vond men een ovale tumor achter de pancreasstaart, retroperitoneaal dus en mediaal van de linker nier. De tumor werd verwijderd, waarbij veel bloeding plaats vond. Het geheel deed denken aan een groot sympathisch ganglion en maakte de indruk maligne te zijn. Het was niet goed mogelijk uit te maken waar de tumor van uitging. De cellen leken op ganglioncellen, maar waren onge-differentieerd. Ook leek de tumor wel op een schorsadenoom, maar het typische cel-arrangement ontbrak.

Men diagnostiseerde: retroperitoneaal maligne blastoma. Niet de tumor zelf, doch een prikkeling van de abdominale sympathicus door de tumor werd als oorzaak van de hypertensie beschouwd.

Wel praeeoperatief gediagnostiseerd – door PINCOFFS – was het met succes in 1929 door SHIPLEY verwijderde phaeochromocytoom (HUME, 1960).

In hetzelfde jaar gelukte het RABIN een grote hoeveelheid adrenaline in een phaeochromocytoom aan te tonen, relatief meer dan in normaal bijniermerg (HUME, 1960). Tevens vond hij, dat er tumoren van het bijniermerg voorkomen, die geen hypertensie veroorzaken.

Dan – in 1933 – verschijnt in de Nederlandse literatuur de eerste publicatie over het phaeochromocytoom, van PLANTEYDT. De patient werd door SUERMONDT met succes geopereerd.

Het strikte bewijs van de pathologische invloed van het phaeochromocytoom werd echter pas geleverd in 1937 door BEER, KING en PRINZMETAL, die het pressor-agens, het adrenaline, voor het eerst in het bloed van een dergelijke patient aantoonde.

Was er nog steeds sprake van adrenaline, in 1947 ontdekten HOLZ, CREDNER en KRONEBERG, dat het bijniermerg behalve adrenaline ook noradrenaline produceert. Een jaar eerder had VON EULER deze stof als een product van adrenergische zenuwvezels aangetoond. Samen met ENGEL (1950) vond hij het noradrenaline in abnormaal grote hoeveelheden in het bloed van patienten met een phaeochromocytoom. Twee jaar later kon LUND ook de andere metabolieten van adrenaline en noradrenaline in het bloed van dergelijke patienten in verhoogde mate aantonen. Daaruit heeft zich vervolgens een belangrijke methode voor een zo nauwkeurig mogelijke diagnostiek van het phaeochromocytoom ontwikkeld.

Na de mededelingen van COOK in 1756 en van BEVAN en ROWNHILD in 1802 werd op nog een andere ziekelijke toestand als gevolg van afwijkingen in de bijnier – het adrenogenitale syndroom – pas weer de aandacht gevestigd door het verhaal van KNOWSLEY THORNTON te Londen, die in 1888 een brief kreeg van zijn collega BLACK uit Nova Scotia over een 36-jarige getrouwde vrouw, die vermoedelijk een niertumor zou hebben, maar die bovendien een te overvloedige, mannelijke beharing had.

In het volgende jaar werd deze vrouw door THORNTON te Londen geopereerd, waarbij een grote bijniertumor links werd verwijderd. Na ophoesten van een subphrenisch abces is deze vrouw toen genezen, zodat zij naar huis kon schrijven: „I am much like my old self and have all the external appearances of other women”. (GOLDENBERG, 1960).

Daarmee was dus al de aandacht gevestigd op de invloed van de bijnier op de geslachtskenmerken. Daar bovendien reeds in 1889 aan SCHINZINGER en aan SIR GEORGE THOMAS BEATSON in 1896 (EHLERS, 1956) de gunstige invloed van ovariectomie op het mammacarcinoom was gebleken, is het eigenlijk verwonderlijk, dat pas omstreeks 1940 mededelingen verschenen over de mogelijke invloed van geslachtshormonen uit de bijnierschors op het borst- en op het prostaatcarcinoom. (resp. CADE, 1954 en HUGGINS, 1941).

Wel had in 1926 STEPHAN een theorie geopperd, waarmee hij de gunstige invloed van adrenalectomie op carcinoom meende te kunnen verklaren. Het reticulo-endotheliale systeem zou een belangrijke rol spelen bij de bestrijding van de carcinoom-invasie. Het zou daarbij echter geremd worden door de bijnier, zodat dus verwijdering van de bijnier een gunstige werking zou hebben. HUGGINS en CADE vermeldde later – op andere gronden – goede resultaten resp. bij het mamma- en bij het prostaatcarcinoom. Zij hadden voortgebouwd op de gunstige resultaten van de ovariectomie en de orchidectomie en op de wetenschap, dat in de bijnierschors zowel androgenen als oestrogenen worden geproduceerd.

Een zéér belangrijk feit in de geschiedenis van de bijnierpathologie zou de eerste publicatie, in 1932, van de neurochirurg HARVEY CUSHING worden: „The basophil adenomas of the pituitary body and their clinical manifestations (pituitary basophilism)”, in het Bulletin of Johns Hopkins Hospital. Hiermee werd het belangrijke hoofdstuk ingeleid over die aandoening van de bijnier – al of niet onder invloed van de hypofyse – die later aangeduid zou worden als het syndroom van CUSHING. Ook hier betrof het pathologie van de bijnierschors, evenals het reeds genoemde adrenogenitale syndroom. Soms komen de syndromen gemengd voor.

Een ander hoogtepunt viel in 1932 toen het cortisol door REICHSTEIN geïsoleerd werd.

In 1954 werd gelijktijdig door LEUTSCHER in Amerika het electrocortine gevonden in de urine van patienten met nephrose, en het aldosteron door de samenwerkende groepen van SIMPSON en TAIT in Engeland en NEHER en WETTSTEIN in Zwitserland (Conn, 1956). Spoedig bleken electrocortine en aldosteron identiek te zijn.

In het daarop volgende jaar verscheen de beschrijving door CONN van het ziektebeeld, waarbij de sterk gestoorde electrolytenbalans moest worden toegeschreven aan een verhoogde productie van aldosteron door de bijnierschors tengevolge van adenoom, hyperplasie of carcinoom. (CONN, 1955 cit. VAN BUCHEM et al. 1956). Dit ziektebeeld werd genoemd primair aldosteronisme.

De ontdekking van de uitscheiding van betrekkelijk grote hoeveelheden vanillyl-amandelzuur in de urine van patienten met phaeochromocytoom, door ARMSTRONG et al., in 1957 (cit. SCOTT, 1965) was een grote aanwinst voor de diagnostiek van die aandoening.



## EMBRYOLOGIE VAN DE BIJNIER

Schors en merg zijn niet alleen functioneel verschillend, doch ook uit de ontwikkelingsgeschiedenis blijkt, dat zij twee geheel verschillende organen zijn, die op een uitzonderlijke wijze en om teleologisch nog niet verklaarde redenen tot één anatomisch orgaan zijn vergroeid. Bij lagere vertebraten blijven schors en merg gescheiden.

De schors ontstaat in de 5de week in het 10 mm lange embryo uit de achterste buikwand vlak bij de wortel van het mesenterium en de zich ontwikkelende gonade, dus uit mesodermaal weefsel. Daar ontstaat dan een woekering van grote acidophile cellen, later bedekt door een laag kleinere cellen. Deze laatste vormen de definitieve schors, terwijl de grote acidophile cellen de foetale schors of X-zone vormen, die na de geboorte verdwijnt. Relatief is deze foetale schors veel groter dan de latere cortex, zodat de foetale bijnier 9 g weegt, hetwelk 2 tot 4 g meer is dan het gemiddelde gewicht van de bijnier van een volwassene. Bij de geboorte bestaat 85 % van de cortex uit foetale schors. Na 2 weken is dit gedeelte door atrophie verdwenen.

Over de functie van de foetale zone is nog weinig bekend. Men meent, dat de hypophyse hierop grote invloed heeft, daar men bij een anencephaal geen foetale zone vindt. Ook is het zeer goed mogelijk, dat moederlijke hormonen hierin een functie hebben, want bij prematuren is deze zone 2 weken na de geboorte eveneens verdwenen (WILLIS 1962).

Aan de buitenzijde van het embryo ontstaat, in de met ectoderm beklede „rug” in het midden de neurale groeve. Deze groeve wordt dieper zodat tenslotte door dorsale sluiting de neuraalbuis ontstaat. Ter weerszijden van deze groeve zijn, door cel-ophoping, overlangse richels of lijsten ontstaan, die zich later verplaatsen in de diepere laag, zodat ze dus niet meer achter, doch naast de neuraalbuis komen te liggen. Dit is dus ectodermaal weefsel.

Uit de neuraalbuis ontstaan het centrale zenuwstelsel en het motorische deel van het perifere. Uit de randlijsten ontstaan het sensorische perifere en het autonome zenuwstelsel. Deze randlijstcellen zijn sympathische neuro-

blasten, waaruit twee soorten cellen ontstaan: ten eerste via de sympathicogoniën en sympathicoblasten de sympathische ganglioncellen, ten tweede via phaeochromoblasten de phaeochromocyten. Een deel van deze randlijstcellen heeft zich dan bovendien verplaatst naar voren, zodat ze voor de aorta komen te liggen. Later verdwijnen deze verplaatste celgroepen gedeeltelijk weer, doch een deel blijft bestaan als chromaffine lichamen, o.a. als het orgaan van ZUCKERKANDL ongeveer voor de bifurcatie van de aorta.

Een ander deel van deze sympathische neuroblasten gaat meer lateraawaarts en bereikt zo de eerder beschreven foetale schors. Ze gaan geleidelijk daarin doordringen, zodat tenslotte centraal in deze foetale schors een groep cellen ligt, die intussen van sympathische neuroblasten is veranderd in phaeochromocyten; aldus is het bijniermerg ontstaan, ectodermaal, en omsloten door de mesodermale schors.

Deze celspreiding in verschillende richtingen, enerzijds tot de vorming van de grensstreng, anderzijds tot die van het chromaffine bijniermerg, verklaart de mogelijkheid van het ontstaan van chromaffine celgroepen op allerlei plaatsen waar ook de sympathische gangliën voorkomen (HAMILTON, 1962).

De corticale cellen groeien echter niet alleen om het merg heen, zij worden ook hier en daar gevangen tussen de chromaffine celgroepen, die de sympathische plexus, zoals plexus coeliacus en renale plexus, vormen, waardoor het bestaan van accessoire bijnieren is te verklaren.

We hebben gezien hoe de bijnierschors zich vormt uit een celmassa liggend vlak bij de gonade en mesonephros. Het is daarom ook niet verwonderlijk, dat zowel vlak bij als in de nier, langs de ovariale of spermatische vaten en ook in de buurt van ovarium en testikel heterotoop bijnierweefsel kan worden gevonden. Dit is zelfs geen uitzondering.

MONTGOMERY en WELBOURN (1963) schrijven, dat in 30 % van de mensen kleine (3-4 mm) ectopische verzamelingen van schorscellen voorkomen in de buurt van de bijnier zelf en ook verder in het retroperitoneale weefsel. Zelfs onder de nierkapsel zijn dergelijke schors-eilandjes gevonden, soms bilateraal. Er zijn enkele gevallen beschreven van ectopie van volledige bijnieren onder de nierkapsel. In die gevallen ontbreekt dan de bijnier op de normale plaats (CULP cit. HOLLINSHEAD 1952). Het spreekt vanzelf, dat het voor de chirurg van groot belang is van deze anomalie op de hoogte te zijn.

Ook kan hypoplasie van een bijnier bestaan of zelfs aplasie. In zo'n geval is de andere bijnier groot (DONELLAN, 1961).

L. B. GRAHAM (1953) deed een onderzoek over de ectopie van de bij-

nieren bij 100 obducties van patienten, die overleden waren door andere dan aandoeningen van de bijnieren. In 32 gevallen vond hij accessoire bijnieren, waarvan er 16 uit schors en merg bestonden en 16 alleen uit schors.

De gemiddelde grootte van deze bijnieren was  $7 \times 4 \times 3$  mm; microscopisch was er ten opzichte van normale bijnieren geen verschil te zien. Men heeft echter niet kunnen aantonen, dat deze orgaantjes in staat zouden zijn het leven in stand te houden, wanneer beide bijnieren verwijderd waren. Wel bleek dergelijk cortexweefsel gereageerd te hebben op hoge doses ACTH op dezelfde wijze als normale cortex dit doet. WILLIS vond 14 gevallen van heterotoop bijnierweefsel in of op de nieren, soms onder de kapsel. Ook NICHOLSON (cit. WILLIS) beschreef dergelijke gevallen, waarin een enkele keer de drie schors-zones goed te onderscheiden waren. Slechts in één geval vond hij ook merg.

## ANATOMIE EN HISTOLOGIE VAN DE BIJNIER

De naam *glandula suprarenalis* is enigszins misleidend daar de bijnieren, en vooral de linker, meer mediaal tegen dan craniaal op de bovenpool van de nieren liggen. Voor degene, die de bijnier chirurgisch moet benaderen is dit van belang. Samen met de nier ligt de bijnier in de kapsel van GEROTA. Bijnier en nier zijn door middel van losmazig bindweefsel met elkaar verbonden. Door het bestaan van deze verbinding is het mogelijk de bijnier door manuele tractie aan de nier iets naar distaal te verplaatsen. Zodoende kan de bijnier bij operatie beter zichtbaar worden gemaakt. In geval van *nephroptosis* blijft echter de bijnier op zijn plaats. *Nephroptosis* is mogelijk doordat de kapsel van GEROTA naar distaal open is. Het is dus geen afgesloten ruimte.

De bijnieren liggen, binnen hun kapsel in een vetmassa, waarin accessoire bijnierdelen kunnen voorkomen. Bij de rechter bijnier ontbreekt dit vet aan de boven-achterzijde, zodat hier de bijnier direct tegen het diaphragma ligt. De voorvlakte van de rechter bijnier ligt tegen – en soms zeer vast vergroeid met – de lever. Het kan daardoor voorkomen, dat bij operatie de bijnier scherp van de lever gescheiden moet worden. De rechter bijnier moet men dus zoeken achter de lever, hoog in de subdiaphragmatische ruimte; de linker in het perirenale vet tussen nier en aorta.

De toevoerende arteriën zijn talrijk, doch meestal dun. Zij thromboseran snel nadat ze stomp van de bijnier gescheiden zijn.

Soms is er een grote, uit de aorta stammende arterie, die wel degelijk onderbonden moet worden. Meestal echter hebben de arteriën zich reeds tot kleine takjes gesplitst voordat zij de kapsel van de bijnier binnendringen.

Met de venen is het anders. Er is meestal een grote vene, rechts drainerend naar de vena cava, links naar de vena renalis. Bij adrenalectomie is ligatuur van deze vene gewoonlijk voldoende. Ook hier komen anomalieën voor, zodat bijvoorbeeld in enkele gevallen ook de rechter vena suprarenalis uitmondt in de rechter vena renalis. De rechter bijnier ligt voor een deel

achter de vena cava. De rechter vena suprarenalis kan dus zeer kort zijn, derhalve gemakkelijk afscheuren, waardoor een hinderlijke bloeding uit de vena cava ontstaat. Toch is juist deze vena suprarenalis, door haar uitmonding in de vena cava, vaak een goed punt van uitgang om vandaar uit de dikwijls in veel vet verborgen bijnier op te sporen.

De lymphvaten begeleiden de bloedvaten en bereiken via de para-aortale klieren de ductus thoracicus. Tevens zijn er lymphbanen die, het diaphragma passerend, de mediastinale klieren en vervolgens de veneuze circulatie bereiken.

De zenuwverzorging van de bijnieren komt van de n. splanchnicus major en van het ganglion coeliacum. De zenuwvezels gaan dan door de schors heen om te eindigen in de mergcellen.

De linker bijnier wordt mediaal begrensd door het linker diaphragma-crur; de achterkant ligt tegen het diaphragma ter hoogte van de 12de rib.

Slechts een klein deel van de linker bijnier wordt direct bedekt door peritoneum en wel het meest craniale deel. Het distale deel ligt achter het pancreas. Vóór pancreas en bijnier ligt de maag. Een tumor van de linker bijnier kan daarom oorzaak zijn van een duidelijke vervorming van het roentgen-contrast-beeld van de maag zoals dat bij onze patiente D. v. HK. (H.M. 29-7-1962) (III-7)<sup>1)</sup> het geval was.

Van de rechter bijnier is het juist de distale helft die voor een klein deel direct door peritoneum bedekt wordt. Het grootste deel ligt achter lever en duodenum en een klein gedeelte onder de vena cava.

Craniaal ligt de rechter bijnier tegen het daar dus niet door peritoneum bedekte deel van de lever. De lever moet dus worden gemobiliseerd en opgelicht om de rechter bijnier zichtbaar te maken, althans wanneer de transperitoneale toegang is gekozen.

In de bijnierschors kan men drie zones onderscheiden op grond van de vorm en de rangschikking der cellen.

Onder de kapsel ligt de buitenste zone, de zona glomerulosa, bestaande uit in min of meer ronde groepen liggende cellen. Deze zone gaat, niet geheel scherp begrensd, over in de zona fasciculata, met grotere, zuilsgewijs gerangschikte cellen. Daarop volgt verder centraal de zona reticularis, gevormd door grote, soms door pigment donker gekleurde, cellen. De rangschikking van de celbalken is hier onregelmatig, netvormig. De zona glomerulosa is verreweg de dunste, de fasciculata 6 tot 10 maal dikker, de reticularis iets smaller dan de fasciculata. Deze afmetingen wisselen echter met de leeftijd. We zagen al hoe direct na de geboorte de schors

<sup>1)</sup> (III-7) etc. verwijst naar de nummering der Ziektegeschiedenissen in Hoofdstuk XXII.

een belangrijke verandering ondergaat door het verdwijnen van de foetale zone.

Gedurende de eerste 11 levensjaren neemt de dikte van de zona glomerulosa en van de zona reticularis zeer langzaam toe, terwijl dan de fasciculata gelijk blijft. Daarna worden beide snel dikker tot ongeveer het 20ste jaar, ten koste van de nu dunnere fasciculata. Na het 50ste jaar treedt ook hier een zekere regressie op: beide buitenste zones gaan weer smaller worden, de middelste wordt breder.

Ook functioneel zou er in deze drie zones een duidelijk onderscheid zijn: van buiten naar binnen zouden zij door hun producten een belangrijke invloed uitoefenen resp. op de electrolytenhuishouding, de koolhydraat-, vet- en eiwitstofwisseling, en op de seksuele ontwikkeling.

De hormonen van de cortex zijn sterol-lipoiden. Het lipoidgehalte geeft de bijnierschors de gele kleur, centraalwaarts donkerder tengevolge van het daar deels achterblijvende pigment, dat uit het stofwisselingsproces ontstaat.

Het merg bestaat uit onregelmatig gebouwde chromaffine cellen en ganglioncellen die in groepen door sinusoïde venen zijn omgeven. Evenals de schors heeft het merg een grote vaatrijkdom, met wijde venen, die gevoed worden door de zeer fijne capillairen die de schors passeren. Reeds in de zona reticularis van de schors worden deze capillairen wijder, meer kronkelig, om dan in het merg weldra in venen over te gaan. Daar verenigen ze zich voornamelijk tot één grote vene, de vena suprarenalis, die alle producten van de bijnier meevoert.

Met de zenuwverzorging is het ongeveer hetzelfde: weinig zenuwvezels in de schors, iets meer in de zona reticularis en veel in het merg. Bijna iedere cel is omgeven door een fijne plexus, die eindigt in de vaatwanden.

Behalve de genoemde chromaffine cellen, die de producenten zijn van de catecholaminen (adrenaline en noradrenaline en hun voorstadia) vindt men in het merg ook sympathische ganglioncellen. Beide soorten ontstaan uit de neurale randlijsten.

Deze mergcellen zijn equivalent aan de postganglionaire neuronen en hebben derhalve een praeganglionaire innervatie. Zij kunnen dan ook alleen maar functioneren via deze innervatie. Getransplanteerd bijniermerg, zonder deze innervatie dus, functioneert dan ook niet, in tegenstelling bv. met getransplanteerd schorsweefsel.

## Hoofdstuk IV

### FUNCTIE VAN DE BIJNIERSCHORS

#### ZONES VAN DE BIJNIERSCHORS

Voor een goed begrip van de pathologie en de daarop gebaseerde therapie lijkt mij een korte beschrijving van de physiologie van de bijnier wel aangewezen. Daarbij zal niet in finesses op deze uitermate gecompliceerde materie kunnen worden ingegaan.

Over de specifieke functie van de verschillende zones bestaat nog verschil van mening, maar een zeer nauwe functionele verwantschap is wel zeer waarschijnlijk (CAHILL 1944). Toch wordt door velen aan iedere zone een min of meer aparte functie toegeschreven. Zo zouden in de zona glomerulosa de mineralocorticoiden worden gevormd, waarvan het aldosteron de meest belangrijke vertegenwoordiger is. De zona fasciculata levert de glucocorticoiden, vermoedelijk samen met de zona reticularis; tevens zouden deze beide zones de bron zijn van de androgenen, oestrogenen en progestogenen. Daarbij dienen de cellen van de zona fasciculata vooral als bewaarplaats voor de voorstadia van de hormonen (SYMINGTON cit. MONTGOMERY en MELBOURN 1963). In een actief stadium zijn deze cellen beladen met lipoid, hetgeen zichtbaar is aan de grote vacuolen. Naar behoefte worden deze lipoiden uitgescheiden naar de zona reticularis, daar vervolmaakt en in de circulatie gebracht. Het aspect van de zona fasciculata is dan veranderd in een structuur van meer compacte cellen.

Bij ons materiaal bleek in dit verband bij microscopisch onderzoek van de bijnieren van patienten die leden aan primair aldosteronisme tengevolge van hyperplasie het volgende:

C. B. B. (H.M.11.11.1959) (II-4): geen van de drie schorslagen opvallend verbreed, doch de zona glomerulosa is celrijk en maakt een actieve indruk. De zona fasciculata is onregelmatig van dikte, reikt hier en daar tot in de kapsel en toont nodulaire hyperplasie. De zona reticularis heeft een normaal aspect.

J. H. J. F. (H.M. 31.12.1955) (II-1): de zona glomerulosa is afwijkend. Plaatselijk duidelijk verbreed met tubulaire structuur. De zona fasciculata is eveneens verbreed, vooral in de linker bijnier.

M. M. U. (H.M. 15.3.1960) (II-5): zeer lipoidrijk bijnierschorsweefsel. Ook de zona reticularis bevat veel lipoid. De zona glomerulosa is sterk wisselend in breedte: plaatselijk reikt de zona fasciculata tot de kapsel, elders is de zona glomerulosa breed. In de schors nodulusvorming.

Opvallend is, en in overeenstemming met de veronderstelling, dat aldosteron in de buitenste zones wordt gevormd, dat de zona glomerulosa en fasciculata in deze gevallen afwijkend waren.

Over de bijnier van de patiente met primair aldosteronisme tengevolge van een adenoom (F. E. v. d. L. H.M. 15.9.1959) (II-3) wordt door de patholoog-anatoom opgemerkt, dat aan de structuur van het adenoom niet is uit te maken van welke schorslaag de tumor uitgaat. Wat de bijnier zelf betrof kreeg men de indruk dat de zona fasciculata verbreed, de zona glomerulosa versmald was.

Ook van het bij J. G. (H.M. 14.11.1964) (II-6) gevonden adenoom kon niet worden gezegd van welke schorslaag dit uitging.

De microscopische onderzoeken van de bijnieren van patienten die leden aan het syndroom van CUSHING door hyperplasie van de bijnier gaven de volgende resultaten:

H. L. (H.M. 2.12.1963) (I-12): bepaalde histologische bijzonderheden in de onderscheiden lagen van de bijnier zoals bij M. CUSHING kunnen voorkomen, werden niet aangetroffen.

C. M. F. (13.5.1959) (I-6): de hyperplastische bijnieren tonen beiderzijds een brede zona reticularis, opgebouwd uit compacte cellen, onregelmatig in de zona fasciculata uitstekend. De zona glomerulosa was goed zichtbaar.

J. O. (H.M. 14.11.1951) (I-1): aan de zona glomerulosa geen afwijkingen. De zona fasciculata vertoont geen duidelijke hypertrophie. Wel zijn er veel vacuolen in het protoplasma. De zona reticularis is duidelijk verbreed.

W. Z. (H. M. 27.11.1961) (I-7): de zona reticularis is breed en bevat veel compacte cellen. De zona fasciculata bevat veel lipoid, de zona glomerulosa is plaatselijk flink ontwikkeld.

W. T. K. (H. M. 21.11.1956) (I-3): de zona glomerulosa is smal. De zona fasciculata is niet verbreed, wel wat onregelmatig van structuur. De zona reticularis is duidelijk breder dan normaal.

J. v. d. S. (H.M. 13.1.1962) (I-8): in de flink hyperplastische bijnieren blijkt de zona reticularis duidelijk verbreed te zijn, terwijl ook de zona glomerulosa, althans plaatselijk, breder lijkt dan normaal.

H. S. B. (H.M. 21.6.1955) (I-2): een smalle zona glomerulosa, zona fasciculata en reticularis iets breder dan normaal. De zona reticularis is grotendeels opgebouwd uit compacte cellen.

E. K. H. (H.M. 27.4.1951) (I-4): de uit compacte cellen opgebouwde zona reticularis was duidelijk verbreed. De zona fasciculata toonde geen bijzonderheden, de zona glomerulosa was weinig ontwikkeld. Het microscopisch beeld was bij beide bijnieren identiek.

Bij deze bijnieren ligt dus duidelijk het accent op de zona reticularis. Het feit, dat bij de eerstgenoemde patient geen afwijkingen werden gevonden, behoeft niet te verbazen. Ook in de literatuur is dit herhaaldelijk beschreven (HARDY, 1960).



Wat de bron van het aldosteron betreft is experimenteel gebleken, dat zoutgebrek, prikkelend tot vermeerderde aldosteronsecretie, de zona glomerulosa doet verbreden, terwijl de toediening van zout het omgekeerde bewerkt. Ook in vitro is de aldosteronproductie van zona glomerulosa-cellen aangetoond. (GIROUD *et al.*, 1956 cit. ZIMMERMAN 1965).

#### DE BIJNIERSCHORSHORMONEN.

De belangrijkste functie van het aldosteron is het op peil houden van de vochthoeveelheid in het organisme. Het doet dit voornamelijk door regeling van de electrolytenbalans en wel speciaal die van het natrium.

Onder normale omstandigheden produceert de mens ongeveer 0,1 tot 0,2 mg aldosteron per dag. Deze uitscheiding staat enigermate onder invloed van de hypofyse, doch voornamelijk onder invloed van het circulerend bloedvolume. De receptoren voor het ontvangen en overbrengen van de veranderingen van dit volume zouden dan ook gezeteld zijn in de vaatwanden en in het hart (BARTTER cit. GROSS 1962). Via de venae cavae zou aldus een verminderde aldosteronsecretie worden bewerkt, terwijl receptoren in de arteria carotis communis de impuls voor de verhoogde secretie zouden opvangen en doorgeven.

Een andere theorie is dat de mate van bloeddorstrooming door de nier bepalend is voor de aldosteronsecretie. Het bloed in de toevoerende arteriolen passeert op weg naar de glomeruli de juxtaglomerulaire cellen, waar de tensie nauwkeurig wordt aangevoeld. Op basis daarvan wordt een hormoon uitgescheiden (renine), dat via vorming van angiotensine de aldosteronsecretie stimuleert.

Aldosteron bevordert natriumretentie door de nier hetgeen leidt tot waterretentie en zo tot vergroting van de extracellulaire en intracellulaire vochthoeveelheid.

Aldus tracht het organisme bij bloedverlies en bij andere oorzaken van hypovolaemie door aldosteronwerking de vochthoeveelheid op peil te houden.

In het algemeen treedt onder invloed van aldosteron naast natriumretentie kalium-excretie op. Dit zal niet leiden tot overmatig kaliumverlies, tenzij de verhoogde aldosteronsecretie doorgaat zonder dat dit voor het behoud van vocht- en electrolytenevenwicht nodig is. Een dergelijke verhoogde aldosteronsecretie komt voor bij het primair aldosteronisme, waarvan de oorzaak in de bijnier zelf gelegen is en bij toestanden, die leiden tot hyperplasie van het juxtaglomerulaire apparaat.

Bij de ziekte van ADDISON, waar een tekort aan aldosteron bestaat wordt natrium niet teruggeresorbeerd, wordt dus uitgescheiden, terwijl kalium in grote hoeveelheden achterblijft.

Van de glucocorticoiden is het cortisol (= hydrocortisone = compound F van KENDALL) de hoofdvertegenwoordiger, quantitatief en kwalitatief. Daarnaast komen voor in kleinere hoeveelheden het cortisone (compound E) en een aantal andere verbindingen. Deze zijn structureel onderscheiden door de al of niet aanwezige hydroxyl- of oxy-verbindingen aan C-atomen op de verschillende punten van de primaire structuur. De grondvorm van al deze verbindingen is het cholesterol, dat door enzymatische weg in de diverse corticosteroiden, dus zowel mineralocorticoiden als glucocorticoiden en androgenen en oestrogenen kan overgaan.

Men kan enkele van deze enzymatische reacties blokkeren waardoor bepaalde hormonen niet ontstaan en waaruit conclusies kunnen worden getrokken over de functie van deze hormonen en waarbij ook weer diagnostische mogelijkheden zich voordoen zoals later zal blijken.

Het voornaamste glucocorticoid cortisol heeft in hoofdzaak een gluconeogenetische werking. Dit impliceert de vorming van glucose en glyco-geen in de lever uit aminozuren afkomstig uit de eiwitstofwisseling van het lichaam.

Cortisol heeft verder een functie in de waterhuishouding; zijn aanwezigheid is vereist voor het vermogen tot waterdiurese na het drinken van een grote hoeveelheid vocht.

Van deze eigenschap van dit hormoon maakt men gebruik bij de diagnostiek van bijnierinsufficiëntie, waar onvermogen om het water uit te scheiden bestaat.

De door de bijnier gemaakte geslachtshormonen hebben een functie die vooralsnog onduidelijk is. Het onderzoek wordt hier bemoeilijkt doordat dezelfde hormonen en metabolieten door de gonaden worden geproduceerd.

Het bestaan van deze schorshormonen wordt echter duidelijk onder pathologische omstandigheden, die in een volgend hoofdstuk ter sprake komen.

## HET ZELFREGULERINGSMECHANISME

De hormoonvorming van de bijnierschors staat onder invloed van de hypofysevoorkwab. Wat betreft het aldosteron geldt dit echter maar ten dele. Het bijnierschors prikkelend hormoon, ook genoemd het Adreno-

Cortico-Trope-Hormon (ACTH)-van de hypofyse heeft voornamelijk invloed op de uitscheiding van cortisol en op die van de androgenen. Er bestaat een zeer belangrijk zelfreguleringsmechanisme, waardoor de cortisolvorming in zekere mate constant wordt gehouden: verhoging van de cortisolspiegel in het bloed remt de vorming van ACTH. En omgekeerd zal verminderde cortisolproductie, door welke oorzaak ook (bijnieratrofie of medicamenteuze blokkade van de cortisolvorming of adrenalectomie) de ACTH-uitscheiding doen toenemen. Dit zelfreguleringsmechanisme is echter zo uitgebalanceerd, dat in bepaalde stress-situaties toch verhoogde ACTH- en cortisolspiegels kunnen ontstaan. Op deze belangrijke zelfregulatie zijn tal van diagnostische proeven gebaseerd, daar er bepaalde schorsaanomeningen bestaan die niet of anders op dit mechanisme reageren.

Zo bijvoorbeeld de ACTH prikkelproef, waarbij een in een bepaalde tijd toegediende bepaalde hoeveelheid ACTH een functieversterking van de bijnierschors moet veroorzaken, welke functieversterking dan te meten is aan verhoogde uitscheiding van 17-ketosteroiden (door versterkte androgeenvorming), maar vooral aan verhoogde uitscheiding van 17-hydroxysteroiden (door versterkte cortisolvorming).

Treedt deze versterkte schorsfunctie dan niet op, dan zijn er drie mogelijkheden:

- 1°. de topproductie was al bereikt, bijv. door reeds zeer hoge endogene ACTH-productie door een hypofysetumor;
- 2°. de topproductie werd geleverd door een functionerend carcinoom, dat dan de rest van de schors reeds zodanig had doen atrophieren, dat deze niet meer merkbaar reageert;
- 3°. door een of andere oorzaak bestaat hypoadrenalisme, waarbij de schors niet meer reageert (ADDISON, adrenalectomie).

Treedt deze versterkte schorsfunctie wel op, dan bestaan de volgende mogelijkheden:

1. normale bijnieren,
2. hyperplastische bijnieren.

Ook op andere wijze kan het reguleringsmechanisme worden onderzocht.

In dexamethason en triamcinolon heeft men stoffen gevonden die veel sterker dan cortisol de ACTH productie remmen.

Nu bestaat er bij het syndroom van CUSHING een teveel aan cortisolproductie. Hiervoor zijn twee oorzaken aan te wijzen:

- a) het ACTH-cortisol-evenwicht is ingesteld op een te hoog niveau zodat teveel cortisol gevormd wordt.
- b) de cortisolproductie heeft in versterkte mate plaats, onafhankelijk van

de ACTH-prikkel, dus autonoom. Dit is meestal bij tumoren het geval.

Geeft men dexamethason, dan ontstaat minder ACTH, de schors wordt minder geprikkeld en in de urine verschijnen minder 17-ketosteroiden en 17-hydroxysteroiden. Vindt men deze vermindering in de urine niet, dan blijkt hieruit, dat de verminderde ACTH-productie geen invloed had op de schorsfunctie, die dus autonoom al verhoogd moest zijn. Dit wijst dan op de aanwezigheid van tumor.

#### DE UITSCHIEDINGSPRODUCTEN VAN BIJNIERSCHORSHORMONEN.

Het zijn vooral de soort en de quantiteit dezer uitscheidingsproducten, die in het laboratorium bepaald kunnen worden om daarmee een indruk te krijgen van de hoeveelheid geproduceerd hormoon. Dit geldt met name voor de glucocorticoiden en de androgenen, welke belangrijkste uitscheidingsproducten respectievelijk zijn de 17-hydroxysteroiden en de 17-ketosteroiden.

Wat betreft het aldosteron blijkt dit voor een deel der productie onveranderd in de urine te worden uitgescheiden, zodat dit dan als zodanig bepaald kan worden. De productiebepaling is mogelijk doordat bekend is welk deel van de geproduceerde hoeveelheid in de urine komt. Ook is de aldosteronbepaling in het bloedserum mogelijk.

De adrenale androgenen en oestrogenen worden in de urine vertegenwoordigd door hun stofwisselingsproducten de 17-ketosteroiden. Bij de man komt echter een groot deel van de 17-ketosteroiden in de urine ook uit de door de testis gevormde androgenen, zodat daarmee rekening gehouden moet worden.

De ovariële productie is zo gering, dat men deze in dit verband kan verwaarlozen.

## DE OORZAKEN VAN SCHORSHYPERFUNCTIE

### SYNDROOM VAN CUSHING

Zoals gezegd staan de meeste physiologische functies van de bijnierschors onder invloed van de hypofysevoorkwab, die weer in zekere mate afhankelijk is van de hypothalamus.

In de eerste plaats kan een pathologische toestand van de hypothalamus of van de directe omgeving daarvan, oorzaak zijn van hyperfunctie van de hypofysevoorkwab en aldus van de bijnierschors. Zo noemt HEINBECKER (disc. PRIESTLEY, 1951) bijvoorbeeld atrophie van de paraventriculaire kernen als zulk een oorzaak.

Meer bekend, en waarschijnlijk meer voorkomend, is een afwijking van de hypofysevoorkwab zelf, in de vorm van een hyperfunctionerende tumor. Dit kan zijn een, eventueel klein, basofiel adenoom, of een, meestal groter, chromophob adenoom (MONTGOMERY en WELBOURN, 1963). Deze tumoren produceren teveel ACTH hetgeen de bijnierschors tot versterkte functie stimuleert. Door deze overprikkeling wordt de bijnierschors hyperplastisch, d.i. breder en celrijker, waarbij in het microscopische preparaat de versterkte celfunctie aan een vermeerderde pigmentatie zichtbaar kan zijn.

Dit is echter lang niet altijd het geval. Zo vertoonden de bijniere van onze patiënte H. L. (H.M. 2-12-1963) (I-12) geen microscopische afwijkingen, die de hyperfunctie konden verklaren. Een voorbeeld van microscopisch zichtbare hyperplasie leverden de bijniere van onze patienten C.M.F. (H.M. 13-5-1959) (I-6) en J.O. (H.M. 14-11-1951) (I-1).

Tenslotte kan de primaire oorzaak nog een trap lager gezeteld zijn en wel in de bijnierschors zelf, doordat zich hier een benigne of maligne tumor heeft gevormd, bestaande uit functionerende cellen.

Is een tumor oorzaak van verhoogde cortisolproductie, dan is dit meestal een benigne adenoom, doch ook functionerende carcinomen komen voor. Bij onze 14 patienten met het syndroom van CUSHING werd 10 maal hyper-

plasie gevonden, 1 maal een carcinoom en 3 maal een adenoom. In één dezer gevallen, patiënte A. K. J. (H.M. 24-6-1963) (I-10), vond de patholoog-anatoom het beeld van een adenoom met plaatselijk nogal wat atypie van de cellen en tekenen van infiltratieve groei. Men hield het voor een „adenoom met bijzonder veel onrust”. Het verslag zegt dan verder: „Met volledige zekerheid is de diagnose maligniteit niet uit te sluiten.” Dit is een bekend probleem bij de schors-adenomen. De criteria hangen hier sterk af van de subjectieve instelling van de onderzoeker. Het rapport eindigt dan ook met de veelzeggende waarschuwing: „Cave”!

Van onze 7 patienten met een niet door een carcinoom veroorzaakt syndroom van CONN hadden er 3 hyperplasie en 2 een adenoom. Bij één patient toonden de bijniëren geen afwijking.

BUTLER (1960) vond in 80 % van zijn gevallen hyperplasie en in 20 % adenoom.

Anders is de indruk van DUBOST et al. (1962), die menen dat de functionerende schorstumoren nogal eens maligne zouden zijn. Zij voegen aan die uitspraak echter onmiddellijk toe, dat de microscopische diagnostiek van die maligniteit vaak onmogelijk is. Zij citeren de ervaringen van verschillende auteurs: THOMPSON en EISEHARDT vonden onder 22 tumoren slechts 6 benigne en 16 maligne; JAILLY respectievelijk 4 en 8. Zelf vonden zij bij 6 tumoren er 3 benigne en 3 maligne. Tezamen zijn dat dus 40 tumoren, waarvan er 13 benigne en 27 maligne waren.

MANNIX et al. (1960) vonden dergelijke verhoudingen. Ook zij vonden in de meeste gevallen hyperplasie, doch in 15 % carcinoom en in 8 % adenoom.

Hyperplasie kan zonder daarvoor aanwijsbare anatomische oorzaken het syndroom van CUSHING doen ontstaan, waarbij beide bijniëren in verschillende mate vergroot kunnen zijn. Men kan echter bij patienten met het syndroom van CUSHING bijniëren vinden, waarbij ieder microscopisch kenmerk van hyperfunctie ontbreekt. MILES (1961) vond dit in 10 % van zijn gevallen; hyperplasie vond hij in 60 % en adenomen in 20 %.

Bij patienten met het syndroom van CUSHING waarbij in het geheel geen microscopische bijnierpathologie of alleen hyperplasie wordt gevonden, moet de oorzaak soms worden gezocht in tumoren van andere organen.

Zo beschrijven RIGGS en SPRAGUE (1961) 58 patienten bij wie het syndroom van CUSHING gepaard ging met maligne tumoren die niet uitgingen van of gelocaliseerd waren in de bijnier. Zij vonden 18 thymomata, 22 bronchogene carcinomen, 8 pancreascarcinomen (5 van de acini, 3 van de eilandjes)

en 10 van diverse organen (schildklier, testis, ovarium, prostaat, oesophagus), 3 tumoren van het centrale zenuwstelsel en één sympathicoblastoom.

Het mechanisme van de schorshyperfunctie is daarbij niet bekend. Mogelijk is, dat het hier een of andere stimulans uit die tumor betreft.

O'NEAL (1964) heeft bij 224 door hem uit de literatuur verzamelde gevallen van CUSHING's syndroom de aetiologie nagegaan. Er waren 33 (14 %) veroorzaakt door tumoren van andere organen dan hypofyse en bijnier. Het was hem daarbij opgevallen dat de anamnese meestal kort was en dat de uiterlijke verschijnselen van het syndroom minder op de voorgrond traden, doch dat de biochemische veranderingen juist zeer duidelijk bleken te zijn, met name de versterkte corticoid-productie, terwijl vaak hypokaliaemische alkalose aanwezig was.

Soms was bij deze patienten het syndroom tot uiting gekomen nadat het bestaan van de tumor bekend geworden was (12 van de 33), soms was het juist andersom, dus eerst het syndroom en pas later de ontdekking van de tumor (4 van de 33). Bij 15 van de 33 patienten werden beide ongeveer gelijktijdig waargenomen.

Wat de aard van de tumoren betreft waren er 16 gelocaliseerd in de thorax.

Van deze 16 waren er:

10 oatcellcarcinomen of ongedifferentieerde longcarcinomen,

1 oatcellcarcinoom van de trachea,

4 maligne tumoren in het voorste mediastinum,

1, misschien maligne, thymoma.

Vier pancreastumoren gingen gepaard met het syndroom van CUSHING: 1 scirrheus pancreaskopcarcinoom (met icterus), 3 eilandcelcarcinomen en 1 patient met een adenoom van ZOLLINGER-ELLISON.

Verder vond O'NEAL combinaties met prostaatacarcinoom (2), parotis-carcinoom, schildkliercarcinoom, een intracanaliculair mammacarcinoom, een teratoom en een astrocytoma cerebelli.

Zelf behandelde hij een patient met een carcinoid van het ileum met mesenteriale lymphkliermetastasen. Deze patient had een duidelijk verhoogde cortisol-productie en een ernstige hypokaliaemische alkalose.

Na resectie van de tumor was het zuur-base-evenwicht genormaliseerd. In de tumor en in de metastasen kon ACTH worden aangetoond.

Geciteerd wordt dan (O'NEAL) een door LIDDLE (1963) beschreven geval: na een subtotale adrenalectomie wegens het syndroom van CUSHING recidiveerde de ziekte. Toen werd bij deze patient een mediastinaaltumor gevonden; na exstirpatie daarvan herstelde de patient van het CUSHING

syndroom, dat echter recidiveerde met het recidief van de tumor. In meerdere van de metastasen werd een „hormoon” gevonden, dat ACTH-achtige activiteit vertoonde. SPAULDING, MEADOR en MARKS (cit. BARONOFSKY, 1964) hebben een corticotrophin-achtige stof uit oatcelltumoren en metastasen daarvan kunnen verkrijgen.

KENNEDY et al. (1964) hebben bij obducties van 68 aan longcarcinoom overleden patienten de hypophyse-voorkwab onderzocht op de aanwezigheid van de zg. CROOKE's cellen. Dit zijn basophile cellen, waarin hyaline veranderingen zijn opgetreden en die gezien worden in vrijwel alle gevallen van CUSHING's syndroom, vermoedelijk als gevolg van adrenocorticale hyperfunctie. Merkwaardig is dat dezelfde cellen gevonden worden na exogene toediening van corticoiden.

Van deze 68 patienten hadden er 20 een oatcellcarcinoom gehad, 23 een planocellulair carcinoom en 25 een adenocarcinoom. Van de 20 oatcellpatienten bleken er 16 deze „CROOKE changes” te hebben, van de 48 anderen bestond dit bij 14. Bij 30 controle-obducties, patienten zonder carcinoom, vond men er 2 met deze CROOKE-cellen.

Onder de door mij beschreven patienten is er geen bij wie met zekerheid een buiten de bijnier gelegen carcinoom als oorzaak van het CUSHING-syndroom kan worden opgevat. Misschien zal dit bij de patient J. v. d. S. (H.M. 13-1-1962) (I-8) het geval blijken te zijn. Na de bilaterale totale adrenalectomie ontstonden bij deze patient pigmentaties. Tevens werd een longtumor gediagnostiseerd. De patient weigert behandeling hiervoor. Het is zeer goed mogelijk dat deze tumor een ACTH-achtig hormoon produceert, dat mede verantwoordelijk is voor de pigmentatie.

Ook van het bijniermerg uitgaande tumoren kunnen gepaard gaan met het syndroom van CUSHING (MANNIX, 1960) (EVANS cit. KOGUT et al. 1961).

KOGUT en DONELL (1961) wijzen op het bestaan van enkele publicaties over het zeldzame samengaan van het syndroom van CUSHING met tumoren van zenuwweefsel zoals neuroblastoma, ganglioneuroblastoma, phaeochromocytoma en paraganglioma. Dit werd indertijd nog vaak als een toeval opgevat.

Bij een door hen geobserveerd patientje van 13 maanden vonden zij een typisch CUSHING-beeld en een tumor in de linker bovenbuik. Er waren geen veranderingen aan de genitalia. Het onderzoek van de 24-uurs-urine had o.m. opgeleverd: een normaal gehalte aan 17-ketosteroiden, doch sterk verhoogde hoeveelheden 17-hydroxysteroiden en aldosteron. Roentgenfoto's van de botten toonden sterke demineralisatie en een achtergebleven botleeftijd.



Op het I.V.P. zag men de tumor in de linker bovenbuik met dzarin een kalkschaduw.

Bij operatie werd in de onderpool van de linker nier een tumor gevonden. De nier werd geëxstirpeerd. Uit de gedurende de exploratie normaal geoordeelde linker bijnier werd een proefexcisie genomen. Ook de rechter bijnier was normaal. De bloeddruk, die bij operatie 220/180 was, daalde daarna tot 140/60. Wegens plaatselijke uitbreiding van de tumor werd postoperatief een stralenbehandeling ingesteld.

Het resultaat van deze operatieve behandeling was goed: met name werd de uitscheiding van endocrine metabolieten genormaliseerd.

Microscopisch bleek er van nierweefsel bijna niets over te zijn. De tumor was een typisch ganglioneuroblastoom. In deze tumor werden geen schorscellen gevonden.

De schrijvers opperen de mogelijkheid, dat een dergelijke tumor de hypofyse zou kunnen prikkelen om zo via verhoogde ACTH-productie de schorshyperfunctie te veroorzaken. Hetzelfde heeft men verondersteld met betrekking tot de bovengenoemde extra-adrenale en niet van bijnier uitgaande carcinomen.

Een andere mogelijkheid zou zijn, dat eventueel door de tumor gevormde catecholaminen de bijnier rechtstreeks stimuleerden. Een aantal gevallen zijn beschreven van patienten met phaeochromocytoom en syndroom van CUSHING. EVANS (1960, cit. KOGUT 1961) beschreef zo'n patient. Deze had bilaterale schorshyperplasie en bovendien een phaeochromocytoom in elk der bijnieren.

Een derde mogelijkheid is de productie van corticosteroiden door het ganglioneuroblastoom zelf. Maar wanneer dit zo zou zijn moet dit atrophie van de schors tengevolge hebben. Dit was niet het geval. Het kind is genezen en had geen substitutie nodig.

#### PRIMAIR ALDOSTERONISME

De oorzaak van primair aldosteronisme is in de meeste gevallen een adenoom van de bijnierschors. Een enkele keer zijn meerdere adenomen gevonden in één bijnier. Dubbelzijdig voorkomen van dergelijke adenomen is zeldzaam. Enkele gevallen zijn beschreven (ANDERSON 1965).

Ook kan schorshyperplasie de oorzaak zijn van primair aldosteronisme (VAN BUCHEM et al. 1956). Daarbij kan echter niet met zekerheid een pathologie van een bepaalde zone worden aangegeven. De hyperplasie is betrekkelijk zeldzaam en komt meestal dubbelzijdig voor en wel meer bij

kinderen dan bij volwassenen. Zij gaat bij kinderen dan meestal gepaard met maligne hypertensie.

In het licht van de recente vondsten is het de vraag of deze hyperplasie ontstaat onder invloed van het renine-angiotensine mechanisme.

Zeer zeldzaam is het carcinoom als oorzaak van primair aldosteronisme. ROBEL (cit. DUBOST et al. 1962) vond in 41 gevallen de volgende oorzaken: 29 adenomen, 2 maal normale bijniereën, 3 hyperplasiën, 2 carcinomen en 1 carcinoommetastase.

MONTGOMERY en WELBOURN (1963) zeggen hierover: „cortical carcinoma has been described” en FORSHAM (1963): „To date all but one tumor has been benign”.

Deze enige was misschien het door FOYE en FEICHTMEIR in 1955 gepubliceerde geval. Dit betrof een 60-jarige man met klachten over spierslapte, dorst en polyurie. Er waren geen verschijnselen, die de diagnose syndroom van CUSHING konden bevestigen. Met name niet het uiterlijk van de patient. Er was geen osteoporose. In het bloed werd gevonden een hoog Na-gehalte en een laag gehalte aan K. Het E.C.G. was daarmee in overeenstemming. Het gehalte aan 17-ketosteroiden in de urine was normaal. De urineproductie was 5 l per 24 uur. Na toediening van K werd de dorst minder, evenals de uitscheiding van Na, K en Cl in de urine.

Een retroperitoneaal pneumogram liet een vergrote rechter bijnier zien. Deze werd verwijderd nadat de linker bijnier bij exploratie normaal bleek te zijn. De patient herstelde.

Pathologisch-anatomisch vond men: schorscarcinoom.

Drie maanden na de operatie kwam de patient terug met een recidief, nu met een hoog 17-ketosteroiden gehalte in de urine en tevens een hoog aldosterongehalte.

Tijdens deze ziekte waren spierbiopsiën verricht, waarin duidelijke celdegeneratie en lymphocytair infiltratie was gevonden. Na K toediening zijn weer biopsiën genomen. Deze gaven een normaal beeld. Men heeft deze afwijking toen geïdentificeerd als gevolg van de hypokalaëmie.

Vier maanden later is de patient overleden. Bij de obductie vond men levermetastasen van het eerder gevonden carcinoom. Voor de verhoging van het 17-ketosteroiden-gehalte heeft men geen verklaring gevonden. Het was dus waarschijnlijk een tumor die niet alleen aldosteron produceerde.

Een patient met een ongeveer gelijksoortig, zelden voorkomend schorscarcinoom en aldosteronisme kon door ons worden behandeld.

De 50-jarige patiente H. H. D. (H.M. 18.4.1962) (II-7) was in de Interne Kliniek opgenomen wegens eerder elders met reserpine behandelde hypertensie en een paro-

xysmale rhythmestoornis van het hart. De bloeddruk was 220 mm Hg, het symptoom van TROUSSEAU was positief. Patiente was één keer bewusteloos geweest in aansluiting aan een „hete opvlieging” met profuus zweten en rillingen.

In verband met de mogelijkheid van een phaeochromocytoom als oorzaak der klachten werden onderzoeken in die richting gedaan: de regitineproef was negatief, het amandelzuurquotiënt normaal. Op het I.V.P. bleek de linker nier naar distaal te zijn verdrongen, hetgeen ook duidelijk bleek op het aortogram. Dit vertoonde overigens geen afwijkingen, met name geen vernauwing der niervaten. Er bestond een graad II hypertensie-oogfundus.

Suppressie met dexamethason verminderde de uitscheiding van 17-hydroxysteroiden niet, doch er was wel gevoeligheid voor prikkeling met ACTH.

Men concludeerde, dat hier links een bijniertumor moest worden verwacht.

Op zoutrijk dieet kreeg patiente polyurie, een laag serum-kalium-gehalte, een hoog serum-natrium-gehalte, een hoge pH en een hoge alkalireserve. De pH van de urine daalde na belasting met ammoniumchloride niet beneden 6,5 zodat een overproductie van mineralocorticoiden deze moet hebben veroorzaakt.

Op grond van het snelle verloop, de grootte van de tumor, het hormoon-excretiepatroon en de verhoogde bloedbezinkingssnelheid stelde men de diagnose op carcinoom van de linker bijnier als oorzaak van het aldosteronisme. Gezien de uitkomsten van de suppressieproef was dit echter niet een zuiver syndroom van CONN.

Na voorbehandeling met zoutloos dieet met toevoeging van kalium werd op 19.4.62 overgegaan tot operatie (VAN DE STADT). Door een dwarse bovenbuiksneede werd eerst de rechter bijnier geïnspecteerd na vrijleggen van duodenum en lig. hepatoduodenale. Deze bijnier bleek normaal te zijn. Links was duidelijk een tumor te voelen, die door openen van de bursa omentalis, naar craniaal vrij prepareren van het pancreas, kon worden gelocaliseerd. Na doorsnijding van de v. suprarenalis lukte het de zeer ver naar achter en mediaal reikende tumor grotendeels te verwijderen. Op enkele plaatsen moest wat kapsel achterblijven wegens sterke vergroeiing met aorta, wervelkolom en vaatsteel van de linker nier. Uit de linker nier werd een biopsie genomen. Een bloeding uit een accessoire nierarterie werd gestelpt door ligeren van dit bloedvat. Hierdoor ontstond een bovenpool infarct, zodat nephrectomie nodig was. Er waren geen levermetastasen. Galblaas en maag waren normaal. Een tegen de vena cava aanliggende hard aanvoelende lymfklier werd verwijderd. Tenslotte werd een spierbiopsie genomen.

De patholoog-anatoom vond een 260 gram wegende bijniertumor ( $9 \times 8 \times 7$  cm.) Een zeer dun geel reepje op de tumor leek op bijnierweefsel. De tumor was rood-gelig van tint op doorsnee. De linker nier was macroscopisch normaal.

Bij microscopisch onderzoek werd een epitheliale bijniertumor gevonden, opgebouwd uit polymorphe in velden en strengetjes gerangschikte cellen met veel polymorphe atypie. Een kliertje bevatte een metastase. De nier vertoonde het duidelijke beeld van een hypokaliaemische tubulopathie. Enkele vaatjes hadden een wat verdikte wand. Er was geen opvallende atrofie van nierweefsel. Het overige bijnierweefsel had een smalle schors met slecht ontwikkelde zona glomerulosa en fasciculata.

Diagnose: carcinoma glandulae suprarenalis; metastasis in lymphoglandula. Post-operatief bleef het K gehalte in het bloed aanvankelijk te laag, reden waarom dit met een intraveneus infuus werd aangevuld. Een week na de operatie was het K gehalte normaal en werd patiente ter verdere controle in de Interne Kliniek opgenomen.

Uit het daar uitgevoerde onderzoek moge ik het volgende aanhalen: bloeddruk 125/95. Bloedchemie: K 5,28 Na 131,5 Cl 93,3 m.aeq./l ureum: 55 mg %.

Glucose-belasting: licht diabetisch.

Postoperatief was patiente wel in staat zure urine te produceren, de uitscheiding van metaboliëten was nu, in mg/24 uur:

	basaal	17-ketosteroiden	17-hydroxysteroiden
		4,3	4,5
1 dag na ACTH-infuus		7,4	16,6
2 dagen na ACTH-infuus		18,2	19,3

De resterende bijnierfunctie was dus goed. Ook de nierfunctie bleek goed te zijn. Postoperatief was later het bloed-K-gehalte nog te hoog. Dit wordt regelmatig gezien na deze operaties en berust op tijdelijk hypo-aldosteronisme. Patiente kon nu eten zonder zoutbeperking. Na een jaar is zij echter overleden in cachectische toestand met levermetastasen.

Het eerste voorbeeld van aldosteronisme door hyperplasie was onze patient J. H. J. F. (H.M. 31-12-1955)(II-I), een 17-jarige jongen met een niet geheel typische, maar achteraf toch wel duidelijke anamnese. Deze patient werd eerder beschreven door VAN BUCHEM et al. (1956).

#### HET ADRENOGENITALE SYNDROOM

Vroeger werden in de literatuur alle gevallen van bijnierschors-dysfunctie met virilisatie aangeduid als adrenogenitaal syndroom. Tegenwoordig bestaat de neiging deze betiteling alleen te gebruiken voor gevallen met aangeboren congenitale stoornissen in de cortisol-synthese en virilisatie. In het verdere betoog zal deze term voor het oudere, ruimere begrip worden gebruikt.

Benigne en maligne tumoren kunnen aanleiding geven tot overproductie van androgenen. De maligne tumoren vormen hier echter een grote uitzondering.

De klinische verschijnselen van het adrenogenitale syndroom zijn afhankelijk van leeftijd en geslacht van de patient op het tijdstip van het begin der ziekte.

Behalve tumorgroei kan ook hyperplasie de oorzaak zijn. Ook komt het voor, dat aan de bijnier uiterlijk geen pathologie wordt gezien, terwijl verder in deze gevallen gedacht moet worden aan een arrhenoblastoom of een Leydigcel-tumor, welke laatste overigens zeer zeldzaam is. KERR en GORDAN (1952) vonden slechts 4 gevallen in de literatuur.

Het congenitaal-adrenogenitaal-syndroom berust op een andere grondslag.

Alle corticosteroiden hebben als grondstof de pregnaan-kern van cholesterol. Onder invloed van enzymatische werkingen wordt het cholesterol geleidelijk veranderd in cortisol. Wanneer tengevolge van een enzymstoornis onvoldoende hoeveelheid cortisol gevormd wordt, resulteert dit in een verhoogde ACTH-productie, die op zijn beurt de synthese van bijnier-

androgenen stimuleert.

Deze circulus vitiosus kan worden doorbroken, niet door chirurgische behandeling, maar door aanvulling van het cortisol-tekort, waardoor het evenwicht wordt hersteld en de androgeen-productie daalt.

Onder de in dit proefschrift beschreven patienten met adrenogenitaal-syndroom was er één met een maligne tumor (E.G.H.M. 27-9-1943) (VI-1). Bij een ander meisje met, zoals later bleek, congenitaal adrenogenitaal-syndroom, werd indertijd op verzoek van de Kinderkliniek een proef-excisie uit een bijnier verricht (W.M.H.M. 19-9-1952) (VI-2). Uit een kort bericht van het pathologisch-anatomisch laboratorium blijkt, dat er hyper-plasie werd gevonden. Helaas zijn uitvoerige gegevens niet meer te vinden.

## DE VERSCHIJNSELEN VAN SCHORSHYPERFUNCTIE.

### HET PRIMAIR ALDOSTERONISME

De ziekte komt het meest voor bij vrouwen. Bij ons 6-tal patienten, inclusief de patiente bij wie, grote zeldzaamheid, een schorscarcinoom oorzaak was, waren 2 mannen.

Een klacht, die voor de meeste patienten aanleiding is tot het raadplegen van de huisarts, is hoofdpijn, die dan altijd blijkt te berusten op hypertensie. Wel heel ongewoon is de anamnese van de reeds genoemde jongste mannelijke patient (J. H. J. F. (H.M. 30-11-1955)) (II-1), bij wie tenslotte het aldosteronisme werd gevonden door een verder onderzoek naar een bij een sportkeuring gevonden hypertensie. Bij navragen bleek deze 17-jarige jonge man wel eens wat hoofdpijn te hebben, vooral tijdens inspanning en in de warmte. Ook was hem wel zijn frequente mictie opgevallen, door hem toegeschreven aan veel drinken door dorst. Soms voelde hij tintelingen in vingers en tenen, vooral bij zingen. Hij had een bloeddruk van 260/160.

Alle andere patienten hadden als voornaamste klacht hoofdpijn, gepaard gaande met visusstoornissen. Eén patient had geen polyurie of dorst – de anderen allen wel. Moehaid was een bij allen voorkomende klacht. Enkelen waren duidelijk vermagerd.

De hypertensie, en daardoor de hoofdpijn en de visusstoornissen, kan zijn veroorzaakt door de zoutretentie en de vergroting van het circulerend bloedvolume. Daarbij zou dan nog komen een directe invloed van het aldosteron op de vaattonus.

De slechte visus is een gevolg van vaatveranderingen in de fundus oculi. Vaatveranderingen, die natuurlijk ook elders, en vooral in de nieren kunnen voorkomen, zullen daar hun uitwerking niet missen.

Papiloedeem, zoals bij maligne hypertensie, komt echter zelden voor.

De hypokaliaemie heeft invloed op het spierweefsel: de spieren zijn minder contractiel en zeer vlug vermoeid. Dit uit zich soms in paresen.

De invloed op de hartspeer is zichtbaar op het E.C.G.

Een ander gevolg van de hypokaliaemie is alcalose. Dit leidt ertoe, dat er minder geïoniseerd calcium in het bloed voorkomt met tetanie als gevolg. Het totaal calcium-gehalte is echter niet verlaagd. Subjectief bemerkt de patient tintelingen in de extremiteiten en soms krampen in kaak of vingers. De tetanie kan tot uiting komen bij de bloeddrukmeting.

De hypokaliaemie kan een minder goede functie van de niertubuli tengevolge hebben. De terugresorptie van water is dan gestoord, zodat polyurie optreedt en daardoor polydipsie.

De belangrijkste subjectieve klachten zijn dus hoofdpijn, moeheid, polyurie en soms paraesthesiën in armen en benen.

Objectief vindt men matige hypertensie, latente tetanie, een laag soortelijk gewicht van de urine, veranderingen in het E.C.G. en in de electrolyten-verhoudingen in het bloed.

#### HET SYNDROOM VAN CUSHING

Door enkelen wordt onderscheid gemaakt tussen „syndroom” en „ziekte” van CUSHING. Met de laatste benaming wordt bedoeld de ziekte veroorzaakt door een adenoom in de hypofyse.

Het meest opvallende en het meest bekende, maar ook het minst begrepen verschijnsel is de veranderde vetverdeling, die verschilt van de adipositas door alimentaire oorzaak.

In de nek en hoog op de rug geeft de vetophoping een soort bochel, zoals op die plaats bij de buffel voorkomt en die daarom (nooit in het Nederlands buffelbult, doch altijd in het Engels) „buffalohump” wordt genoemd.

De buik wordt dik, de armen en benen daarentegen dunner, niet alleen doordat daar de vettoeneming ontbreekt en zelfs het normaal aanwezige vet verdwijnt, maar ook door de spier-atrophie.

Een duidelijke verklaring voor de vetverplaatsing heb ik in de literatuur niet kunnen vinden.

Subjectief klagen de patienten over moeheid, gestoorde sexuele functies zoals libidoverlies, amenorrhoe, impotentie. Verder komen ook hier voor dorst en polyurie. De patienten hebben nogal eens pijn in de rug en in de extremiteiten, veroorzaakt door de osteoporose, die zo ver kan gaan dat gemakkelijk fracturen optreden.

Zo werd door RAPAPORT (1952) een patient beschreven, bij wie anamnestic „aanvallen van pleuritis” werden aangegeven. Het bleek dat dit

ribfracturen waren geweest.

De gemakkelijke breekbaarheid van de botten is voor enkelen een reden om de bijnieroperatie bij patienten met osteoporose abdominaal te verrichten omdat de zijligging kans geeft op wervelfracturen (GLENN 1958). Ook het omleggen van een patient tijdens de operatieve behandeling bijvoorbeeld bij lumbale operatie na abdominale exploratie (ESCAMILLA, 1952, J. B. GRAHAM, 1951) wordt door velen afgeraden met het oog op mogelijke fracturen.

Bij de eiwitafbraak, die de spieratrofie en de osteoporose tengevolge heeft, komt uit het bot calcium vrij. Zo ontstaat een hypercalciurie met kans op de vorming van nierstenen. Bij één onzer patienten (J. P.: H.M. 28-10-1963) (I-II) moest bij gelegenheid van de adrenalectomie ook een pyelumsteen verwijderd worden.

Bij groeiend bot zal het verlies aan grondsubstantie niet alleen osteoporose maar vooral ook een verminderde groei, duidelijk zichtbaar aan de epiphysairschijf, veroorzaken. Deze epiphysairschijf wordt dunner, de been-nieuwvorming ontbreekt en de groei staat stil. Bij adolescenten met het syndroom van CUSHING is deze groeistilstand dan ook een kenmerkend klinisch verschijnsel. Behalve aan de uiterlijke verschijning is dit ook op het röntgenbeeld van het skelet te zien: de versmalde epiphysairschijven, de vertraagde verbening en dus een achterblijven in de skeletleeftijd.

Door de atrofie van het bindweefsel wordt de huid dunner, er treden striae op, de patient krijgt gemakkelijk „blauwe plekken”, het weefsel is meer kwetsbaar, de wondgenezing is vertraagd.

Deze vertraagde wondgenezing en vergrote infectiekans worden niet alleen toegeschreven aan het eiwitverlies doch ook aan de vermindering van het immunologisch reactievermogen van het organisme doordat de antilichamen-vormende weefsels, met name het lymfhoïde weefsel, onder invloed van het cortisol zouden verdwijnen. Dit is tevens oorzaak van een lymphopenie (FORSHAM 1963).

Niet geheel duidelijk is de bij patienten met het syndroom van CUSHING dikwijls voorkomende hypertensie. Bij 7 van de 10 in de Groningse Kliniek behandelde patienten werd een duidelijke hypertensie waargenomen. Een mogelijke verklaring ligt in de retentie van Na en vocht. Bovendien maakt cortisol de vaatwand gevoeliger voor de invloed van noradrenaline. Het typisch hoogrode uiterlijk van patienten met het syndroom van CUSHING is een gevolg van polycythaemie en de dunne huid.

Vaak treden mentale veranderingen op, soms in de vorm van depressie, soms juist van maniakale verschijnselen. Het komt dan ook wel voor, dat



patienten naar de internist worden verwezen na eerst in een psychiatrische inrichting te zijn onderzocht.

Zo werd onze patiente A. K. J. (H.M. 24-6-1963) (1-10) twee jaar voor haar opname in de Chirurgische Kliniek drie maanden in een psychiatrische inrichting verpleegd wegens depressie. H. L. (H.M. 2-12-1963) (I-11) staat geboekt als lijdend aan affect-labiliteit, J. v. d. S. (H.M. 13-1-1962) (I-8) was angstig.

Als objectieve symptomen van het syndroom van CUSHING treden dus op de voorgrond: het vollemaansgezicht, met de hoogrode kleur, de dikke nek, de dunne benen, striae, gestoorde lengtegroei. Daarbij komen soms tekenen van virilisatie: acne, versterkte haargroei in oksels en pubes en verminderde beharing op het hoofd.

Het onderzoek van de patient vult dan meestal deze symptomen aan met hypertensie, osteoporose, hypercalciurie, eventueel nierstenen, soms diabetes, en dan vaak niet-familiair, en tenslotte psychische veranderingen.

Soms vindt men bij patienten met het syndroom van CUSHING een electrolytenpatroon als bij primair aldosteronisme. Dit kan veroorzaakt zijn door overproductie van cortisol alleen of door overproductie van corticosteron (COST 1963). Dit zou vooral voorkomen bij maligne extra-hypofysaire ACTH-producerende tumoren.

#### HET ADRENOGENITALE SYNDROOM

Vermeerderde androgeen- en oestrogeenvorming zal leiden tot virilisatie resp. feminisatie. Het laatste is zeer zeldzaam. De mannelijke patient met een dergelijke oestrogeen-producerende tumor zal een aantal veranderingen vertonen o.a. verlies van baardgroei, testis-atrophie, libidoverlies, impotentie en gynaecomastie.

Zoals gezegd is het effect van deze overproductie van androgenen verschillend al naar gelang van de levensperiode waarin deze overproductie optreedt en van het geslacht van de patient.

De mannelijke foetus zal veranderingen ondergaan die leiden tot macrogenitosomia praecox.

De vrouwelijke foetus wordt een vrouwelijke hermaphrodit met onduidelijke secundaire geslachtskenmerken.

Bij kinderen is de oorzaak zelden tumorgroei doch meestal een enzymstoornis. Bij volwassenen kan het één van beide zijn.

In sommige congenitale gevallen is niet alleen de cortisol-productie gestoord, maar ook de synthese van aldosteron. Dit zal zoutverlies tenge-

volge hebben, wat onbehandeld een ernstige bedreiging van het leven vormt (salt losing adrenogenital syndrome).

In onze kliniek werd één geval van adrenogenitaal-syndroom door tumor gezien. Het betrof een meisje, opgenomen in 1945, zodat wij niet over biochemische gegevens beschikken.

Het 4½-jarig meisje E. G. (H.M. 27.9.1945) (VI-1) werd in het Kinderziekenhuis onderzocht, omdat het reeds een half jaar klaagde over buikpijn, onafhankelijk van maaltijd of defaecatie. De huisarts had een gezwel in de buik geconstateerd.

Men vond een flink opgezette buik, waarin links een grote tumor was te voelen van de ribboog tot onder de navel. Bloedbeeld en urine waren normaal. De bloed-bezinkingssnelheid was 83 mm.

De grote tumor was röntgenologisch zichtbaar en werd geduid als een bijniertumor.

Verder vond men bij dit meisje een hypertrophische clitoris en een abnormaal dichte beharing aan de labia majora. Er was geen mammahypertrophie en geen menstruatie.

Het skelet toonde röntgenologisch geen afwijkingen. De epiphysairschijven werden als normaal beschreven.

Bij operatie (EERLAND) (snede volgens ISRAEL) werd een enorme tumor van de linker bijnier gevonden. De linker nier was geheel naar distaal verplaatst. De tumor reikte zeer ver naar mediaal en reikte craniaal tot aan het diaphragma. Bij het ontwikkelen van de tumor is deze gebarsten, zodat grote stukken necrotisch weefsel te voorschijn kwamen. De nier kon, met vaatsteel en ureter, van de tumor worden gescheiden. Na spoelen met superoloplossing werd de wond zonder drainage gesloten.

Ongeveer 3 weken na de operatie werd het kind, weer in redelijke toestand, ter verdere controle in het Kinderziekenhuis opgenomen. Een I.V.P. toonde een goed functionerende, nog wel iets gekantelde, linker nier.

Over het preparaat berichtte de patholoog-anatoom: ongeveer kinderhoofd grote weke tumormassa die de indruk maakt van een kapsel voorzien te zijn en op doorsnede bijna geheel necrotisch verweekt is. Het is moeilijk nog een vitaal gedeelte te vinden voor microscopisch onderzoek. Hierin wordt celrijk epitheliaal tumorweefsel gevonden, opgebouwd uit polymorphe, over het geheel grote, onregelmatige cellen met deels wolkige, deels hyperchromatische kernen. In de necrotische partijen is enig kalk afgezet.

Diagnose: carcinoma corticis glandulae suprarenalis sinistrae.

## Hoofdstuk VII

### DE DIAGNOSTIEK VAN SCHORSHYPERFUNCTIE

#### PRIMAIR ALDOSTERONISME

De diagnostiek berust in de eerste plaats op de klinische verschijnselen zoals die hierboven beschreven zijn.

Bij onze 7 patienten, geopereerd onder deze diagnose, onder wie de patiente met het schorscarcinoom, waren deze verschijnselen als volgt verdeeld:

		hoofdpijn	moeheid paralyse	tetanie	polyurie	gestoorde visus	mentale stoornis
J. H. J. F.	(II-1)	+	—	+	+	—	—
E. v. H. E.	(II-2)	—	+	—	—	—	—
F. E. v. d. L.	(II-3)	+	+	+	—	+	+
C. B. B.	(II-4)	+	+	+	—	—	—
M. M. U.	(II-6)	+	+	+	+	+	—
H. H. D. (Ca)	(II-7)	+	—	+	+	—	—
J. G.	(II-6)	—	+	+	+	—	—

In deze kleine serie valt op, dat de patiente E. v. H. E. (II-2) slechts één van de genoemde symptomen had. Het zal blijken, dat bij haar de diagnose primair aldosteronisme ten onrechte was gesteld.

De diagnose moet worden bevestigd door de uitkomsten van het laboratorium-onderzoek: vooral hypokaliaemie en hypernatriaemie en overmatig kalium-verlies door de nier. Het aldosteron-gehalte in de urine is bijna altijd verhoogd, doch het éénmaal vinden van een normaal gehalte sluit de diagnose niet uit, daar de hoeveelheid niet constant is en o.a. afhankelijk van het gebruikte dieet. Herhaalde bepalingen zijn dan ook noodzakelijk.

De urine is nooit zuur, kan neutraal reageren, doch meestal is de reactie alkalisch.

Behalve uit het onderzoek van het bloed kan de hypokaliaemie blijken uit het E.C.G.

Het onderzoek van de metabolieten van de andere schorshormonen is nodig om andere schorspathologie in de differentiaal-diagnostiek uit te sluiten

Bij het syndroom van CONN geeft het onderzoek op 17-ketosteroiden en 17-hydroxysteroiden normale waarden. CONN (1964) vond bij 145 patiënten met primair aldosteronisme nooit een verhoogde uitscheiding van 17-hydroxysteroiden.

Moeilijker is de differentiatie met hyperaldosteronisme bij hypertensie en unilateraal nierlijden. In deze gevallen ontstaat via renine en angiotensine het hyperaldosteronisme. Een uitvoerig nierfunctie-onderzoek met aortographie is dan ook steeds aangewezen.

Bij nierlijden zou ook het beeld van de fundus oculi meer uitgesproken afwijkingen vertonen dan bij de ziekte van CONN. Zo zou papiloedeem bij het primaire aldosteronisme vrijwel niet voorkomen, wel bij de maligne hypertensie en bij de nierarterie-stenose.

Merkwaardig is het daarom, dat bij de genoemde 7 patiënten een papiloedeem werd gezien bij 2 hunner die zeker leden aan een primair aldosteronisme, terwijl de enige patient, die tenslotte een éézijdige pyelonephritische schrompelnier bleek te hebben en daardoor het aldosteronisme (II-5) geen papiloedeem vertoonde.

Bij maligne hypertensie worden zowel papiloedeem als een verhoogde aldosteron-uitscheiding gevonden. De differentiatie met primair aldosteronisme is moeilijk en soms onmogelijk. Vooral bij kinderen zou dit het geval zijn. (MILLS 1964). Bij volwassenen blijft soms de hypertensie bestaan na adrenalectomie voor aldosteronisme, vermoedelijk doordat de nierpathologie dan irreversibel is. Wel verbetert de electrolyten-verhouding: de hypokaliaemie normaliseert.

Tenslotte zal gezocht moeten worden naar een eventuele tumor van één der bijnieren. Daarvoor zijn het I.V.P. en soms ook het retroperitoneale pneumogram van belang.

#### HET SYNDROOM VAN CUSHING

Wanneer op grond van het meestal zeer uitgesproken klinische beeld de diagnose syndroom van CUSHING wordt verondersteld moet ook hier het laboratorium de beslissing geven.

Het urine-onderzoek moet voornamelijk gericht zijn op het aantonen van verhoogde uitscheiding van de stofwisselingsproducten van de corticosteroiden. Dit betekent een verhoogd gehalte in de urine van cortisol

en zijn metaboliëten: de 17-hydroxysteroiden en een lichte verhoging van de 17-ketosteroiden.

De bepaling van deze metaboliëten kan onder verschillende omstandigheden worden uitgevoerd, nl. zonder bijzondere maatregelen, waarbij men de zgn. basale waarden vindt, of na toediening van bepaalde stoffen die de steroid-productie beïnvloeden.

In het hoofdstuk over de physiologie van de bijnierschors werd reeds geschreven over de differentiële diagnostiek tussen tumor en hyperplasie door middel van de ACTH-prikkel-proef en de ACTH-remming met dexamethason.

Tenslotte bestaat er een mogelijkheid de endogene ACTH-vorming te verhogen met het medicament metapiron (SU 4885), dat de C-hydroxylering bij de synthese van cortisol onderbreekt. Deze remming van de cortisol-productie en dus verlaging van de cortisol-spiegel in het bloed maakt, dat de ACTH-productie ongeremd stijgt en dus wèl de schors prikkelt tot aanmerkelijke grotere productie van deze voorstadia (het 11-desoxycortisol), hetgeen weer kan worden aangetoond door sterke verhoging van het gehalte aan 17-hydroxysteroiden in de urine.

Bij patienten met bijnierschorstumoren is de ACTH-productie al zo geremd, dat het meer dan normale tijd kost deze weer op gang te krijgen. Eerst laat komt het tot verhoogde uitscheiding van 17-ketosteroiden en 17-hydroxysteroiden. Bij normale personen en bij patienten met hyperplasie wordt na toediening van metapiron door de ongeremde ACTH-productie de uitscheiding van 17-ketosteroiden en 17-hydroxysteroiden verdubbeld (PARIS 1964).

Voor de therapie is het van groot belang te kunnen onderscheiden tussen tumor en hyperplasie. Niet alleen omdat dit de operatieve behandeling eenvoudiger maakt – omdat men dan weet wat er gevonden zal worden – maar ook omdat het eventueel mogelijk kan zijn de hypofyse direct te attaqueren indien vaststaat, dat de primaire oorzaak van het syndroom van CUSHING daar gezeteld is.

PARIS (1964) is niet optimistisch over de diagnostische waarde van b.v. de ACTH-prikkel-proef, daar hij patienten heeft aangetroffen met adenomen, die toch een excessief prikkel-resultaat vertoonden, zoals dat bij hyperplasie behoort. Ook vond hij dit bij patienten die aan hyperfunctie leden door carcinoom-metastasen.

Van 13 patienten met hyperplasie reageerden er maar 7 op de ACTH-prikkel. „It would seem therefore, that hyperresponsiveness to ACTH is not specific or critical enough to differentiate CUSHING's syndrome from the

normal state or to separate adrenocortical hyperplasia and benign adenoma”.

Derhalve beschouwt hij het metapiron als een grote aanwinst bij de diagnostiek.

Is eenmaal de hyperfunctie c.q. de tumor aangetoond, dan zijn er weer andere hulpmiddelen om deze eventuele tumor te localiseren. Daarop kom ik terug bij de bespreking van de diagnostiek der bijniertumoren in het algemeen.

Bij veel patienten is hypertensie een belangrijk symptoom, zodat ook gedifferentieerd moet worden met het phaeochromocytoom en met primair aldosteronisme.

Het onderzoek van de serum-electrolyten neemt daarbij een voorname plaats in, evenals soms de later te bespreken onderzoeken in de richting van de merghyperfunctie.

Bij J. B. H. (I-9) was de ACTH-prikkel-proef de belangrijkste steun in de diagnose hyperplasie. Overeenkomstig de ervaring van PARIS (1964) werd hier bij operatie echter een adenoom in de rechter bijnier gevonden.

De patiente A. K. J. (I-10) reageerde niet op de prikkelproef en onvoldoende op de remming met dexamethason. De diagnose werd gesteld op adenoom, en bevestigd door de patholoog-anatoom, die daaraan echter moest toevoegen: „met veel onrust”.

Hieruit blijkt ten eerste, dat prae-operatieve differentiatie tussen adenoom en hyperplasie lang niet altijd mogelijk is. Bovendien kan het post-operatief voor de patholoog-anatoom moeilijk zijn te differentiëren tussen adenoom en carcinoom. Een verhoogde uitscheiding, prae-operatief, van H4 S (tetra-hydro-11-desoxycortisol) is dan een argument voor carcinoom (Cost 1963).

Het probleem van de microscopische beoordeling van de maligniteit komt ook naar voren in de literatuur. SCOTT (1954) bijvoorbeeld beschrijft een meisje van een half jaar met het syndroom van CUSHING. Er werd een 250 g wegende tumor van de rechter bijnier verwijderd. Het was een goed afgekapselde tumor, die „histologically resembled closely adrenal cortex and a renal carcinoma (hypernephroma) being made up of clear cells with dark staining nuclei. Histologically it was not possible to tell whether or not the tumor was malignant, and the final pathologic diagnosis was adrenal cortical tumor”.

KNIGHT (1960) citeert in een publicatie over niet-functionerende schors-carcinomen de door HEINCKE aangegeven criteria voor maligniteit van een schorstumor. Zeker maligne: veel mitosen, veneuze invasie, invasie door de kapsel. Steun voor de diagnose maligniteit zijn: necrose, verkalking.

bloeding, pleomorphie, atypie.

KASTNER (cit. KNIGHT) stelt als voorwaarde: invasie in en door de kapsel. KNIGHT voegt daar ten overvloede aan toe, dat dit alles dikwijls niet uitkomt, hetgeen door het bovengenoemde geval van SCOTT werd bevestigd.

#### HET ADRENOGENITAAL SYNDROOM

De diagnose van dit syndroom als zodanig is niet moeilijk, daar het juist de reeds zichtbare verschijnselen zijn, die de patient naar de arts doen gaan. Dit zijn de veranderingen in beharing en de vergrote clitoris en de veranderingen in stem en sexuele functies.

Wèl moeilijk is het om uit te maken of dit syndroom een gevolg is van bijnierpathologie, of dat een andere mogelijkheid in aanmerking komt. Deze andere mogelijkheden zijn o.m. een arrhenoblastoom, een Leydigcel-tumor en voorts het STEIN-LEVENTHAL-syndroom en chromosoomanomalien.

Heeft men uitgemaakt dat hoogstwaarschijnlijk een schors-afwijking in het spel is, dan blijft het nog mogelijk dat men te maken heeft met een syndroom van CUSHING, dat gepaard gaat met min of meer uitgesproken facetten van het adrenogenitale syndroom.

De stofwisselingsproducten van de androgenen zijn 17-ketosteroiden, van de glucocorticoiden voornamelijk 17-hydroxysteroiden. De diagnostiek berust dus op de bepaling van het gehalte aan 17-ketosteroiden in de urine. Dit gehalte is matig verhoogd by hyperplasie van de schors, sterk verhoogd in geval van een tumor. Een meer nauwkeurige differentiatie tussen hyperplasie en tumor kan ook hier verkregen worden door middel van de dexamethason-remming. Deze proef kan bovendien van nut zijn om met meer zekerheid bijvoorbeeld een arrhenoblastoom uit te sluiten. De hoeveelheid uitgescheiden 17-ketosteroiden wordt bij het arrhenoblastoom niet beïnvloed.

De differentiatie van het STEIN-LEVENTHAL-syndroom is lang niet altijd eenvoudig.

## *Hoofdstuk VIII*

### THERAPIE VAN SCHORSHYPERFUNCTIE

#### PRIMAIR ALDOSTERONISME

Primair aldosteronisme met zijn voortschrijdend kalium-verlies dient steeds te worden behandeld met een operatieve verwijdering van een min of meer grote hoeveelheid bijnierweefsel.

De hypertensie voert tot hart-, vaat- en nier-afwijkingen. De hypokaliaemie tast bovendien de niertubuli aan waardoor degeneratie ontstaat: hypokaliaemische nephropathie.

Operatieve exploratie van beide bijnieren is altijd aangewezen, daar zowel hyperplasie als adenoom dubbelzijdig kan voorkomen. In geval van adenoom zal de betreffende bijnier verwijderd moeten worden, bij dubbelzijdigheid kan dan een subtotale exstirpatie van één der bijnieren worden overwogen, uiteraard met dien verstande dat in ieder geval de beide adenomen worden weggenomen.

Vindt men hyperplasie of uiterlijk normale bijnieren, dan is subtotale adrenalectomie aangewezen. De grootste der beide bijnieren wordt dan totaal, de andere tot op een kleine rest verwijderd. Aldus geschiedde bv. bij onze patient J. H. J. F. (II-1).

Wat betreft onze patiente H. H. D. (II-7) was het gelukt de diagnose carcinoom met vrij grote zekerheid te stellen, op grond o.m. van het korte ziektebeloop, de sterk verhoogde bloedbezinkingssnelheid en het hormoon-excretie-patroon.

#### HET SYNDROOM VAN CUSHING

Wat betreft patienten met het syndroom van CUSHING lijkt het in principe logisch zo mogelijk de oorzaak aan te tasten. In sommige gevallen, met name bij de echte „ziekte” van CUSHING, zal dat de hypofysevoorkwab moeten zijn. Dit kan op verschillende manieren geschieden nl. door chirurgische exstirpatie of door radiotherapeutische vernietiging.



Deze wijze van behandeling stuit echter op meerdere bezwaren, waarvan de voornaamste is dat bij uitval van de hypofyse veel meer hormonen dan alleen het ACTH niet meer worden gevormd, hetgeen belangrijke consequenties heeft.

Indien locale symptomen wijzen op tumorvorming in de hypofyse, zoals een vergrote sella turcica en een hemianopsie, bestaat een indicatie tot ingrijpen in dit gebied.

Therapie gericht op de bijnierschors zelf heeft dus de voorkeur. Dit is geen probleem indien met zekerheid een tumor van één der bijniereen is aangetoond. Het is dan voldoende die bijnier te exstirperen; de andere moet echter wel worden geëxploreerd daar ook dubbelzijdige adenomen van de bijnierschors zijn beschreven.

Is de eerst onderzochte bijnier duidelijk atrophisch dan kan met aan zekerheid grenzende waarschijnlijkheid worden aangenomen, dat de andere bijnier een tumor bevat. De eerste kan dan ongemoeid worden gelaten, de andere moet totaal worden geëxstirpeerd. Immers tengevolge van de hyperfunctie van de tumor is de eerste bijnier atrophisch geworden.

Vindt men aan één kant een normale bijnier, dan kan deze toch de functiestoornis hebben veroorzaakt. Heeft de andere bijnier hetzelfde aspect, dan zal totale of subtotale adrenalectomie worden verricht.

Sommigen passen dan unilaterale bijnier-exstirpatie toe gevolgd door hypofyse-bestraling (SOFFER 1956) (VAN SETERS et al. 1965).

MONTGOMERY en WELBOURN (1963) verkiezen subtotale adrenalectomie wanneer het volwassenen betreft. Zij hebben daarbij zelden recidief gezien. Bij jonge mensen onder 25 jaar achten zij daarentegen de kans op recidief groter en adviseren dan wel tot totale adrenalectomie.

Onder onze patienten is hiervan een duidelijk voorbeeld het meisje W. Z. (I-7) bij wie aanvankelijk een subtotale adrenalectomie werd verricht, maar bij wie later – wegens recidief – ook de rest moest worden verwijderd. De interessante ziektegeschiedenis van deze patiente volgt later.

De tegenstanders van de totale adrenalectomie achten het van zeer groot belang de noodzaak van substitutie te voorkomen. Deze substitutietherapie immers moet het gehele leven worden voortgezet zonder enige onderbreking. En dat niet alleen – de substitutie moet telkens worden aangepast aan de omstandigheden d.w.z. in geval van stress, wanneer de normale schors de cortisol-productie zou verhogen, moet de substitutiedosis ook worden verhoogd. Dit is het geval na trauma, bij ziekte, bij operatie, bij partus etc.

Ook zijn zij wat huiverig voor de levenslange substitutie omdat men nog niet met zekerheid weet wat de eventuele gevolgen van een dergelijke totale adrenalectomie en substitutie zullen zijn.

Een vermoeden in die richting is geuit door NELSON et al. (1950). Zij hebben waargenomen dat bij een aantal patiënten, bij wie wegens het syndroom van CUSHING beide bijniereën totaal waren verwijderd, een ander ziektebeeld ontstond, dat zich manifesteerde door visusstoornissen. De sella was groter geworden, men vond een chromophobe tumor van de hypofyse.

Dus of de hypofyse-tumor was er vóór de adrenalectomie en was de oorzaak van het syndroom van CUSHING, of het cortisoltekort na de adrenalectomie prikkelde de hypofyse tot tumorvorming. NELSON et al. hebben dit gezien in een aantal gevallen van totale adrenalectomie wegens het syndroom van CUSHING. WALTERS (cit. MILES 1961) zag dit in 10 van 14 gevallen. In het bijzonder de patiënten met toegenomen pigmentatie zouden voorbestemd zijn een hypofyse-tumor te krijgen na totale adrenalectomie. Deze tumorvorming vindt men niet na totale adrenalectomie op andere indicatie dan het syndroom van CUSHING.

HARDY en LANFORD (1964) achten niet alleen de permanente substitutie een bezwaar van de totale adrenalectomie, doch ook de grote kans op het ontstaan van hinderlijke huidpigmentaties, die een gevolg zijn van overproductie van ACTH en het hieraan verwante melanophoren-hormoon. Deze pigmentatie lijkt op die bij de ziekte van ADDISON, waarbij dezelfde situatie bestaat.

Op grond van de waarneming, dat een achtergelaten bijnierrest na subtotaal adrenalectomie van een overvloedige vascularisatie bleek te zijn voorzien, hebben HARDY en LANFORD na totale adrenalectomie een deel van de bijnier getransplanteerd in de dij. Een dergelijk transplantaat groeide goed in, vooral als het in de nabijheid van spierweefsel – en niet in vetweefsel – was getransplanteerd.

Interessant was daarbij dat weliswaar substitutie niet nodig bleek, maar dat in één geval een ernstige hypokaliaemie ontstond, die niet reageerde op de gebruikelijke kaliumtoediening, doch slechts op medicatie met een aldosteronantagonist (aldacton). Blijkbaar had het transplantaat een relatief grotere hoeveelheid aldosteron producerende cellen (zona glomerulosa?) bevat. Na verwijdering van dit transplantaat verbeterde de hypokaliaemie.

De subtotaal adrenalectomie laat dus een onzekere factor achter in de vorm van een stukje bijnier van onbekende grootte en dus onbekende capaciteit. Met verder de mogelijkheid van hyperplasie en dus recidief,

maar ook met de kans op necrose en functieverlies.

Vóór de totale adrenalectomie wegens cortexhyperplasie pleiten o.a. GLENN et al. (1958) – voornamelijk om de kans op recidief uit te sluiten. Dit gevaar vinden zij groter dan de moeilijkheden der substitutie: „We have been impressed with the irreversible changes associated with uncontrolled CUSHING's syndrome and feel that such changes may occur if there is a recurrence of the symptoms.”

Het voordeel van de totale adrenalectomie is dat men ten aanzien van de substitutie weet waar men aan toe is. Heeft men een rest achtergelaten, dan zal misschien geen substitutie nodig zijn, doch onverwacht kan deze rest de functie opgeven, zodat een Addisonse crise ontstaat, òf de rest kan ook weer hyperplastisch worden en zo aanleiding zijn to recidief (MILES, 1961). FLINT (1962) wijst op het vergrote infectiegevaar bij patienten, die leden aan het syndroom van CUSHING, waar dan een achtergelaten deel van een bijnier necrotisch geworden, als een sequester het ontstekingsproces kan onderhouden.

HARTENBACH (1963) bepleit kort en krachtig de totale adrenalectomie, want 1° voorkomt zij recidiefgevaar, 2° de functie van de resterende bijnier is onzeker en wisselend, 3° de subtotale rest kan ook hyperactief blijven.

Dat een goede substitutie mogelijk is, getuigt o.a. TIVERIUS (1959) door mededeling te doen van een goed verlopen graviditeit bij een patiente na totale adrenalectomie. Ook PRIESTLEY et al. (1963) hadden een patiente, die na bilaterale totale adrenalectomie wegens phaeochromocytroom meerdere normale graviditeiten doormaakte. Deze patiente was 10 jaar na de operatie nog steeds in goede conditie, dank zij voortgezette substitutietherapie.

Van onze 14 patienten met het syndroom van CUSHING ondergingen er 9 na 1 of meer operaties tenslotte een totale adrenalectomie, 1 een unilaterale wegens adenoom, 3 een totale links en een subtotale rechts, en 1 andersom, de laatste vier wegens hyperplasie. Bij 2 van de 9 patienten bij wie totale adrenalectomie werd uitgevoerd, geschiedde dit in één geval min of meer abusievelijk (J. B. H., H.M. 14. 7-1948) (V-9), daar eerst een bijnier als normaal werd beschouwd, zodat de andere werd verwijderd. Bij verdere exploratie bleek toch de eerste pathologisch te zijn en een adenoom te bevatten, de andere was atrophisch.

De andere patiente J. P. J. (H.M. 28-10-1963) (I-11) onderging een exploratie van de rechter bijnier, benevens een pyelolithomie rechts. Een rechter bijnier werd niet met zekerheid gevonden, doch in het verwijderde vetweefsel vond de patholoog-anatoom wel bijnierweefsel, met vermoedelijk

enige atrophie van de zona reticularis. Bij een volgende operatie werd links een 18,5 g wegende bijnier met een adenoom verwijderd.

Hier was dit adenoom tevoren niet gediagnostiseerd. De rechter bijnier was het eerst geëxploreerd, omdat bij deze operatie tevens de pyelumsteen rechts verwijderd moest worden. De diagnose was hier gesteld op hyperplasie gezien de forse reactie op ACTH. Echter bleef de suppressie met 8 mg dexamethason uit, wat ten onrechte geweten werd aan het korte interval tussen stimulatie en suppressie-proeven.

Eén der patienten, bij wie de rechter bijnier subtotaal werd verwijderd moest later een verdere behandeling ondergaan wegens recidief.

Dit betrof de patiente H. S. B. (H.M. 21.6.1955) (I-2). Zij onderging de operatie op 13.1.1961 (EERLAND). Daarbij werd eerst de rechter bijnier onderzocht en verwijderd. Deze bijnier was niet atrophisch, bevatte ook geen tumor. De linker bijnier bleek vergroot te zijn, zonder tumor. Deze werd subtotaal geëxstirpeerd. Patiente had dubbelzijdige cystenieren, die met punctie werden behandeld. Postoperatief bleek de substitutietherapie weldra te kunnen worden gestaakt. Nader onderzoek wees uit, vooral op grond van de stimulatie-proef, dat er nog een hyperfunctie moest bestaan.

Hoewel het uiterlijk weer normaal werd, bleef de bloeddruk te hoog en bovendien ontstond galactorrhoe, hetgeen wijst op een verhoogde activiteit van de hypofyse.

Na een roentgenrotatie-bestraling van de hypofyse (STAM) is de toestand vrijwel normaal geworden.

#### HET ADRENOGENITALE SYNDROOM

Wanneer dit veroorzaakt wordt door een bijniertumor is exstirpatie gewenst.

Indien het syndroom berust op een congenitale enzymstoornis wordt de patient langs conservatieve weg behandeld met een natuurlijk of synthetisch corticosteroid.

## PHYSIOLOGIE VAN HET BIJNIERMERG

Het bijniermerg scheidt z.g. pressor-aminen uit: stoffen die de bloeddruk verhogen. De verzamelnaam is catecholaminen. Deze catecholaminen kan men onderscheiden door de verschillende stadia die zij doorlopen tot zij zijn overgegaan in het eindproduct. In deze stadia oefenen zij verschillende functies uit.

De voornaamste basisstof is het aminozuur tyrosine, dat via enkele tussenstadia tenslotte overgaat in nor-adrenaline en adrenaline. Het nor-adrenaline is een voorstadium van adrenaline.

Interessant is hierbij, dat de extra-adrenale chromaffine-apparaten wel nor-adrenaline maar vrijwel geen adrenaline produceren. In de bijnier zelf worden beide gevormd. Beide worden via nor-metadrenaline en metadrenaline tenslotte als belangrijkste uitscheidingsproduct veranderd tot vanillyl-amandelzuur (VMA), dat in vrij grote en goed meetbare hoeveelheden wordt uitgescheiden. Hiervan wordt in de diagnostiek gebruik gemaakt. Een verhoogde VMA uitscheiding is echter niet absoluut bewijzend voor hyperfunctie, want het wordt ook in verhoogde mate gevormd en uitgescheiden bij patienten met neuroblastoom en carcinoïde tumoren. Verder gedurende korte tijd bij hartinfarcten en bij brandwonden. (BOOMGAARD 1963).

De functies van adrenaline en noradrenaline zijn verschillend, zodat ook de klinische verschijnselen verschillend kunnen zijn naar gelang van de verhouding waarin beide stoffen worden geproduceerd.

Adrenaline werkt meer direct op de hartactie: maakt deze krachtiger en sneller, verhoogt de stofwisseling en versnelt de glycogenolyse in de lever. Het heeft ook een stimulerende invloed op de psyche, kortom het maakt het individu vooral gereed in geval van dreigend gevaar – voor de strijd of voor de vlucht.

Noradrenaline heeft ook enige inotrope invloed op het hart, veroorzaakt echter geen tachycardie. Het verhoogt de perifere vaattonus veel sterker dan adrenaline, dat zelfs in lever en spier vaatverwijding veroorzaakt (SCOTT et al. 1965). Het noradrenaline heeft geen invloed op de psyche.

## DE OORZAKEN VAN MERGHYPERFUNCTIE

Hier zullen uiteraard buiten beschouwing blijven de physiologische oorzaken van tijdelijke merghyperfunctie, zoals die ontstaan als reacties op fysieke of psychische stress.

Pathologische hyperfunctie van het bijniermerg wordt gewoonlijk veroorzaakt door een tumor van het chromaffine weefsel: het phaeochromocytoom, bestaande uit goed gedifferentieerde mergcellen, de phaeochromocyten.

Een phaeochromocytoom is meestal een benigne tumor. Het is echter voor de patholoog-anatoom vaak niet mogelijk om op grond van het microscopische onderzoek een uitspraak te doen over de maligniteit. SYMINGTON (1953) wees er op dat tal van criteria zijn aangegeven ter vaststelling van maligniteit, o.a. pleomorphie, bizarre kernen, kapselinvasie, vasculaire invasie. Hij is het daarmee niet eens, en meent dat zelfs vasculaire invasie vaak slechts heeft te betekenen dat er „merely displaced medullary cells” zijn. Zijn conclusie is dat alle phaeochromocytomata zonder metastasen als benigne moeten worden beschouwd.

In het algemeen wordt aangegeven, dat in ongeveer 8 % van de gevallen van phaeochromocytoma maligniteit wordt gevonden. Deze zou vaker voorkomen bij de bilaterale dan bij de éézijdig gelocaliseerde tumoren. Multipele localisatie van phaeochromocytomata komt voor in 11 % van de gevallen en van deze zijn er 74 % bilateraal (LANCE et al. 1958).

PRIESTLEY et al. (1962) vonden (klinische) maligniteit in 6 % van een groep van 35 patienten met paroxysmale hypertensie en in 19 % bij 36 patienten met gefixeerde hypertensie. Bij de groep van 35 patienten met paroxysmale hypertensie waren er 2 met multipele tumoren, bij de groep van 36 met continue hypertensie 6 met multiplicitéit.

De extra-adrenale phaeochromocytomen zijn moeilijk te localiseren, zodat dergelijke patienten soms meerdere operaties moeten ondergaan alvorens de tumor wordt gevonden. Bij een patient van EFFERSOE et al. (1952) werd bij de 10e operatie het phaeochromocytoom achter de vena

cava gevonden. Bij onze patient F. B. (H.M. 24-6-1957) (III-3) waren 2 operaties nodig.

Hoewel in dit proefschrift alleen de bijnierpathologie wordt behandeld, wil ik in verband met het voorkomen van extra-adrenale phaeochromocytomen toch noemen onze patiente J. W. B. (H.M. 15-5-1962) met typische verschijnselen van bijniermerg-hyperfunctie, bij wie het phaeochromocytoom kon worden verwijderd uit de thorax (EERLAND).

Een tweede groep van oorzaken wordt gevormd door tumoren die uitgaan van min of meer ongedifferentieerde cellen, de neuroblasten, voorstadia dus van de phaeochromocytomen. Uit deze neuroblasten ontstaat het meestal zeer maligne neuroblastoom. ISAACS et al. (1959) beschreven 3 gevallen van dergelijke functionerende neuroblastomen en vonden er 2 in de literatuur.

Deze patientjes hadden hypertensie, de regitine- en benzodioxaanproeven waren positief. Bij 2 van zijn patientjes werd het neuroblastoom uit de thorax verwijderd, bij het derde was het een tumor van de rechter bijnier. Dit waren alle inderdaad neuroblastomen en geen phaeochromocytomen, zoals men zou kunnen verwachten: zij bevatten geen chromaffin weefsel.

Onder onze 5 patienten bij wie de patholoog-anatomische diagnose neuroblastoma werd gesteld, was er één bij wie een verhoogd amandelzuurgehalte in de urine werd gevonden. Dit patientje vertoonde als klinisch verschijnsel daarvan de vaker hierbij beschreven diarrhoe. Dit was het meisje R. B. (H.M. 27-10-1960). Haar ziektegeschiedenis wordt uitvoerig beschreven op pg. 72.

Voor zover ik heb kunnen nagaan is bij de andere patientjes met neuroblastoom het catecholamine of VMA gehalte van de urine niet onderzocht.

Men kan analoog aan de hyperfunctie door schorshyperplasie ook verwachten dat merghyperplasie tot hyperfunctie kan leiden. MONTGOMERY en WELBOURN (1963) schrijven hierover slechts: „very rarely simple hyperplasia is associated with increased secretion.”

Toch is dit een zeer belangrijke kwestie, daar hieruit volgt dat de chirurg soms een normaal uitzijende bijnier zal moeten verwijderen, indien nergens een tumor te vinden is. De vraag zal dan zijn welke van de beide bijnieren de hyperplastische is. Vermoedelijk komt de operatie dan neer op een bilaterale totale adrenalectomie, tenzij men op grond van biopsie tijdens operatie tot een zekere diagnose zou kunnen komen. Voor de histopatholoog zal dit wel een te grote opgaf zijn.

Het meest uitvoerig gedocumenteerde geval van merghyperfunctie door

hyperplasie met de klinische verschijnselen als die van een patient met phaeochromocytoom, dat ik in de literatuur heb kunnen vinden werd beschreven door MONTALBANO, BARONOFSKY en BALL (1962). Het betrof een 23-jarige vrouw met hypertensie en aanvallen van hoofdpijn. Daarbij was het haar opgevallen, dat een hinderlijke rhinorrhoe juist verbeterde zodra de hoofdpijn optrad (door verhoogde adrenaline-werking?). Het onderzoek in de richting van phaeochromocytoom was in meerdere opzichten duidelijk positief, zoals de regitine-proef, de histamine-proef en het onderzoek van het catecholamine-gehalte in de urine tijdens een aanval van hoofdpijn en hypertensie.

Bij operatie vonden zij dat de linker bijnier iets groter was, maar deze werd pas verwijderd nadat biopsie van de rechter bijnier geen pathologie had aangetoond. De linker bijnier, 8 gram wegend, had een abnormaal grote vena en het merg was macroscopisch reeds hyperplastisch. Microscopisch waren de cellen sterk gevacuoliseerd, hetgeen op hyperfunctie zou wijzen. „At one point, this (medullary) tissue appeared to be extending into cortical tissue, leaving islands of cortical cells distributed in the hyperplastic medullary tissue”. Tenslotte adviseert MONTALBANO om in dergelijke gevallen proefexcisies te doen uit beide bijnieren, òf om er vast één te verwijderen, en, als deze normaal is, een proefexcisie van de andere te doen. Dit zal dan inderdaad soms moeten leiden tot totale adrenalectomie.

Een ander geval van door hyperplasie hyperfunctionerend bijniermerg is misschien de door DRUKKER, FORMIJNE en VAN DER SCHOOT in 1957 beschreven patiente. Deze vertoonde de typische verschijnselen, die door een phaeochromocytoom ontstaan: hypertensie (220/180), verhoogd basaal-metabolisme (+52 %) met overigens normale schildklierfunctie. De pharmacologische proeven vielen echter negatief uit. Ook was de hoeveelheid pressoraminen in het bloed niet verhoogd. Niettemin overtuigd van het bestaan van een phaeochromocytoma, is men daarnaar gaan zoeken, echter zonder resultaat. Een biopsie uit de linker bijnier (BOEREMA) toonde hyperplasie! Deze bijnier werd verwijderd. De klinische toestand was nauwelijks veranderd. Twee jaar later werd de rechter bijnier weggenomen; van dat moment af verbeterde de patiente. Ook deze bijnier toonde merghyperplasie.

Schrijvers halen dan een aantal voorbeelden aan van voor- en tegenstanders van de opvatting, dat de verschijnselen, zoals die ontstaan bij patienten met phaeochromocytoma, ook kunnen worden veroorzaakt door merghyperplasie. SPRAGUE et al. (1953) ontkennen deze mogelijkheid, evenals SOFFER (1948) en HARTMANN en BROWNELL (1949).



Toch hadden in 1946 reeds LIAN, WELI en SIGUES 2 patienten beschreven met paroxysmale hypertensie, bij wie men merghyperplasie vond met vermeerdering der spongiocyten. (cit. DRUKKER et al. 1957).

Misschien wel een unicum in de literatuur is de mededeling van d'ALLAINES (cit. DUBOST, 1962) over een patient met verschijnselen van merghyperfunctie, waarvan een echinococcuscyste in het bijniermerg de oorzaak moet zijn geweest.

## DE VERSCHIJNSELEN VAN MERGHYPERFUNCTIE

De pathologische hyperfunctie van het bijniermerg, zoals die voorkomt bij phaeochromocytomen in of bij de bijnier of elders gelocaliseerd, geeft aanleiding tot een aantal klinische verschijnselen, waarvan er enkele ook wel bij andere aandoeningen voorkomen, maar waarvan het merendeel karakteristiek voor het phaeochromocytoom mag worden genoemd.

De meest voorkomende subjectieve klachten, waarvoor de patient de arts raadpleegt, zijn: hoofdpijn, hartkloppingen, sterk zweten, nervositeit, tremor; verder klagen velen van deze patienten over duizeligheid, benauwdheid, paraesthesieën, misselijkheid met braken en gezichtsstoornissen. Het zweten zou vooral een gevolg zijn van verhoogde noradrenaline-afscheiding, meer dan van een verhoogd adrenalinegehalte (VON EULER, et al. 1955). Het soms optredende koudegevoel en de paraesthesieën, zijn waarschijnlijk een gevolg van de sterke vasoconstrictie. Deze vasoconstrictie kan zo ver gaan, dat daarvan een infarct van de dunne darm het gevolg is (HUME, 1960). De klachten kunnen continu of in aanvallen voorkomen. Een dergelijke aanval treedt dan plotseling op. Soms is er als prodromaal-verschijnsel een scotoma scintillans. De patient wordt bleek om de neus, raakt soms even bewusteloos. De duur van een aanval is enkele minuten tot uren. Dikwijls wordt de aanval opgewekt door bepaalde situaties, b.v. persen bij defecatie of mictie, het aannemen van een bepaalde houding waarbij druk optreedt in een bepaald gebied. J. B. GRAHAM (1951) noemt verder: emotie, eten, hyperventilatie, een te strakke gordel, druk op de sinus caroticus, locale warmte, lachen, coitus, scheren, gorgelen, niezen en bloeddrukmeting.

De anamneses van enkele onzer patienten zijn dermate karakteristiek, dat ze een goede indruk geven van het ziektebeeld, zoals zich dat aan de patient en aan de omgeving, c.q. de arts, voordoet.

F. B. (H.M. 24.6.1957) (III-3) gaf de volgende anamnese: aanvallen van moe gevoel en slapte in de benen, duizelig, benauwd, krampende pijn in de buik, trekkend via de nek naar het hoofd. In de uiteinden van vingers en tenen een tintelend, prikkelend

gevoel. Stemmen klinken voor hem alsof ze uit de verte komen. Hartkloppingen. Zijn werk, kaasmaker, waarbij hij voorover moet leunen met de bovenbuik op de kaasbak, kan hij niet meer doen.

Een schoonzuster beschreef zo'n aanval: patient wordt plotseling wit om de neus, trilt over het gehele lichaam, kijkt star vooruit, slikt, trekt met de mond en likt zich om de lippen. Gaat uit zichzelf zitten, dan liggen, kruipt in elkaar, strijkt met de handen over de buik. Maakt tijdens een aanval hand tot vuist en spreidt dan de vingers weer of ze stijf zijn. Slaat met hoofd heen en weer. Plotseling houdt het op, de kleur wordt weer normaal. Hij zucht diep. Zo'n aanval duurde 5 à 10 minuten. Er waren hier geen prodromen. Geen incontinentie, geen tongbeet. De aanvallen komen meestal 's nachts en 's morgens voor.

Een neuroloog dacht naar aanleiding van de beschrijving van een aanval aan een diëncefale epileptische toestand.

Bij dit overigens typische symptomencomplex ontbreekt het sterke zweten.

Nadat bij deze patient eerst zonder resultaat naar het phaeochromocytoom was gezocht, kon het bij een tweede operatie worden verwijderd (EERLAND).

Enigszins anders begint de anamnese van J. B. (H.M. 18.4.1962) (III-6), horlogemaker, die wegens acute vermindering van de gezichtsscherpte een oogarts consulteerde. Deze verwees hem wegens hypertensie naar de interne kliniek. Zijn klachten waren: geleidelijk toenemend geheugenverlies, moeilijker spreken, aanvallen van duizeligheid waarbij hij wit wegtrok. Soms daarbij trekkingen en zwakte in het linker been. Zo'n aanval duurde enkele minuten, trad eens op na persen bij de mictie, soms na opstaan uit bed. Er bestond een diabetes mellitus.

Ook hier meende de neuroloog cerebrale complicaties te moeten aannemen: diffuus beschadigd cerebrum met mogelijk focaal epileptische aanvalletjes (sclerose). De catecholamine-uitscheiding in de urine was sterk verhoogd. Patient had galstenen.

Deze patient klaagde niet over hoofdpijn en duizeligheid, was bij een aanval ook niet bewusteloos.

Bij operatie (VAN DE STADT) kon op 25.4.1962 een 7 × 5 × 4 cm grote linker bijnier worden verwijderd, die een rond phaeochromocytoom bevatte.

H. D. (H.M. 4.2.1956) (III-2) zocht medische hulp wegens in frequentie toenemende aanvallen van hoofdpijn boven de ogen en aan de slapen, gepaard gaande met sterk zweten. Deze aanvallen duurden van 5 minuten tot een halve dag. Het onderzoek naar het bestaan van een phaeochromocytoom was in veel opzichten positief (regitinc, benzodioxan). Tomogrammen na praesacrale luchtinsufflatie: geen duidelijk vergrote bijnieren, misschien rechts iets te fors.

Bij operatie (JULIUS) werd op de bovenpool van de rechter nier een 480 mg wegend, mandarijngroot geel phaeochromocytoom gevonden en verwijderd.

Deze patient is geheel genezen; zijn visus verbeterde aanmerkelijk.

Ook patiente L. U. D. (H.M. 22.12.1958) III-4 klaagde voornamelijk over aanvallen van sterk zweten met een gevoel van flauwvallen. De eerste aanval was opgetreden nadat ze enige tijd gehurkt gezeten had.

Op 24.12.1958 werd een 325 gr wegend phaeochromocytoom rechts verwijderd (EERLAND).

C. M. Z. (H.M. 22.1.1962) (III-5) had reeds 30 jaar veel last van zweten en aanvallen van een beklemd gevoel in hals en ledematen; hij werkte bij voorkeur in koude vertrekken.

De op 23.1.1962 verwijderde tumor (EERLAND), bij welke gelegenheid tevens de galblaas vol stenen werd weggenomen, was een phaeochromocytoom van de linker bijnier.

Dat niet alle patienten dergelijke fraaie, voor de diagnostiek zo waardevolle anamneses geven, toont de volgende ziektegeschiedenis.

De 25-jarige K. B. (H.M. 29.10.1959) werd in de kliniek opgenomen wegens een schildkliervergroting, die was opgevallen bij een keuring van een bloedtransfusiedienst. Later gaf dit struma lichte slikbezwaren. Als anamnese komt dan verder: veel last van zweetvoeten, doch overigens geen sterk zweten; zit graag dicht bij de kachel; de laatste tijd wat trillerig in de borst en vrij gauw moe in de benen. Zijn moeder was overleden aan een schildkliercarcinoom.

Aan de hals werd in de rechter schildklierkwab een nootgrote zwelling gevoeld. Er volgde subtotale strumectomy (VAN DE STADT). De patholoog-anatoom diagnoseerde: carcinoma solidum. Derhalve werd een radiotherapeutische behandeling ingesteld (STAM).

Vier jaar later werd deze patient met gunstig gevolg in 2 tempi geopereerd in het Zuiderziekenhuis te Rotterdam (KOOREMAN) wegens dubbelzijdig phaeochromocytoma. Deze patient is uitvoerig beschreven door ZANEN en VAN LEEUWEN (1965).

Reeds nu wil ik hieraan toevoegen, dat de destijds aan schildklier-carcinoom overleden moeder van deze patient bij obductie ook een phaeochromocytoma bleek te hebben, evenals zijn tante en zijn grootvader.

Opgemerkt is reeds, dat de door phaeochromocytoma veroorzaakte hypertensie een gefixeerde of paroxysmaal kan zijn. Behalve dat laatstgenoemde in aanvallen optreedt, zijn er ook in de aard van de klachten wel enige verschillen. GIFFORD et al. (1964) menen in een vrij grote reeks gevallen te hebben opgemerkt, dat bijvoorbeeld de patienten met paroxysmale hypertensie meer visusklachten hebben en meer last van de warmte. Zij vonden voor een aantal klachten bij deze beide groepen van patienten de volgende percentages:

	Gelijkmatig	Paroxysmaal
hoofdpijn	90	70
palpitaties	70	50
bleekheid	60	28
nervositeit	60	28
tremor	50	25
slapte	40	15
pijn in de thorax	30	12
syndroom van Raynaud	8	2,5
zweten	65	70

PRIESTLEY et al. (1962) hebben het postoperatieve beloop van de beide groepen over een tijdvak van 1-14 jaar nagegaan. Van 26 patienten met paroxysmale hypertensie waren er in die tijd 2 door andere oorzaken

overleden; van 24 patienten met gefixeerde hypertensie stierven er 6 door metastasen van een phaeochromocytoom en 2 door andere oorzaken.

Van de eerste groep waren na 14 jaar 17 patienten in goede conditie, 3 hadden lichte klachten, 1 had een recidief (maligne) en 1 leed aan resten van een herseninfarct. Van de groep patienten met gefixeerde hypertensie waren er na operatieve behandeling 15 goed, 3 hadden nog een matig verhoogde bloeddruk.

Uit deze opsommingen zou men de voorzichtige conclusie kunnen trekken, dat de patienten met gefixeerde hypertensie weliswaar meer klachten hebben dan die met de paroxysmale vorm, maar dat het resultaat van de operatieve behandeling voor beiden goed is. Op de indicatie daartoe heeft de aard van de hypertensie – gefixeerd of paroxysmaal – geen invloed.

Een zeldzaam symptoom van medullaire hyperfunctie door phaeochromocytoom is beschreven door MAUPIN et al. (1964). Het betrof een 35-jarige vrouw, die opgenomen werd met hoge koorts, tot 40,5, en aanvallen van angina pectoris, zweten en bleekheid. Zij had een sterke leucocytose. De bloeddruk vertoonde stijgingen tot 300 mm Hg, afgewisseld door perioden van zeer lage druk. Het catecholaminegehalte in de urine was verhoogd. Röntgenologisch bleek de rechter nier distaalwaarts te zijn verplaatst. Een phaeochromocytoom werd met succes verwijderd. De hoge temperatuur werd toegeschreven aan het vrijkomen van grote hoeveelheden adrenaline.

Door HADFIELD (1965) werd mededeling gedaan over een patient, bij wie een phaeochromocytoom oorzaak was van het ontstaan van de ziekte van RAYNAUD en misschien van glaucoom.

## DE DIAGNOSTIEK VAN MERGHYPERFUNCTIE

Het zullen in de eerste plaats de in de anamnese naar voren komende klachten moeten zijn, die voor de arts aanleiding zijn om na te gaan hoe het met de bloeddruk van de patient is. Daarbij moeten meerdere bepalingen worden gedaan, zo mogelijk tijdens of vlak na een aanval, daar bij patienten met paroxysmale hypertensie door phaeochromocytoom buiten de aanval de bloeddruk geheel normaal kan zijn.

Is de hypertensie vastgesteld, dan komt een uitgebreide differentiaal-diagnostiek in aanmerking, daar tal van andere aandoeningen een hypertensie kunnen veroorzaken. Dit zijn o.a. nierpathologie, arteriosclerose, (DUBOST e.a., 1962), syndroom van CUSHING, primair aldosteronisme, zgn. essentiële hypertensie. Ook de paroxysmale hypertensie kan andere oorzaken hebben dan het phaeochromocytoom: angina pectoris, migraine, neurosen, periarteriitis nodosa, hersentumor (HUME, 1960) en eclampsie, tabes dorsalis, meningitis en hersenletsel (SYMINGTON, 1953).

Volgens LENA (1959) zou in 2 à 3 % van de gevallen van hypertensie een phaeochromocytoom de oorzaak zijn. Vooral hypertensie bij jonge mensen moet de aanwezigheid van een phaeochromocytoom doen vermoeden.

Uit de literatuur zijn meerdere, min of meer dikwijls voorkomende combinaties van phaeochromocytoom met andere afwijkingen naar voren gekomen. DE GRAEFF en HORAK (1962) vonden in hun analyse van 42 in Nederland beschreven lijdens aan phaeochromocytoma 3 maal neurofibromatosis, 2 maal schildkliercarcinoom, 1 megacolon en 1 eenzijdige cystenier. De neurofibromatosis zou volgens KUY (1962) bij 5-10 % van de patienten met phaeochromocytoom gevonden worden. In onze serie betrof dit alleen de patiente W. S. d. V. (H.M. 9-7-1963) (III-8), met het typische beeld van phaeochromocytoma, dat echter tot nu toe (na één operatie) nog niet werd gevonden. (Deze patiente wordt beschreven in Hoofdstuk XII). Zij had tevens galstenen, evenals 2 andere patienten bij wie inderdaad phaeochromocytomen aanwezig waren.

PRIESTLEY et al. (1962) constateerden een merkwaardig verschil in frequentie van het voorkomen van galstenen bij patienten met chronische en bij die met paroxysmale hypertensie. In de laatste groep was dit één op de drie patienten, terwijl bij de chronische hypertensie lijders met phaeochromocytoom het er slechts 2 op de 36 waren. Dat is dus voor de groepen van de chronische en de paroxysmale hypertensie resp. 5 % en 30 %. GIFFORD et al. (1964) – eveneens uit de Mayo Clinic – vonden later een aanmerkelijk groter aantal galsteenlijders ook onder de patienten met chronische hypertensie: 10.3 %. Voor de lijders aan paroxysmale hypertensie was dit ongeveer hetzelfde getal: 29,7 %.

Wat het schildkliercarcinoom betreft, is het zeker niet toevallig, dat ons drie patienten die aan de combinatie bleken te lijden, bekend zijn uit één familie.

De combinatie phaeochromocytoom en schildkliercarcinoom werd het eerst als één klinisch ziektebeeld beschreven door SIPPLe (1961); het wordt nu aangeduid als het syndroom van SIPPLe.

Met dit alles wil ik natuurlijk niet zeggen, dat men bij alle patienten met galstenen en hypertensie, of bij alle patienten met schildkliercarcinoom en hypertensie niet moet rusten vóór een phaeochromocytoma is aangetoond. Wel is bedoeld, dat bij deze patienten – en ook bij die met neurofibromatosis – ernstig rekening moet worden gehouden met de mogelijkheid van het bestaan van een phaeochromocytoom.

Dit kan van belang zijn, want er zijn in de literatuur meerdere gevallen beschreven waarbij men het phaeochromocytoom pas op het spoor kwam door een onverwacht accident tijdens een operatie of een partus e.d.

GIFFORD et al. (1964) formuleerden enkele scherpe indicaties voor het nader onderzoek naar een phaeochromocytoma. Deze indicaties zijn er, indien men bij onderzoek vindt een sterk verhoogde bloeddruk:

in aanvallen,

bij magere patienten,

bij patienten van 35 jaar of jonger,

bij patienten met een verhoogd basaalmetabolisme zonder verdere hyperthyriotische symptomen (biochemisch),

bij patienten met een korte anamnese ten aanzien van de hypertensie,

bij patienten met een uitgesproken hypertensiefundus,

bij patienten met een paradoxale reactie van de bloeddruk op ganglion blokkerende middelen,

bij de inleiding van anaesthesie.

RICHARDS en HATCH (1951) voegen daaraan nog toe: een normaal

individu, dat geheel onverwacht na een licht trauma een plotselinge collaps (of exitus) vertoont.

Het is dan ook niet verwonderlijk dat het ook een graviditeit of partus kan zijn, die de aanvallen opwekt. WALKER (1964) heeft zijn ervaringen daaromtrent meegedeeld. Hij wees daarbij op de bijzondere problemen die de diagnostiek bemoeilijken, omdat het röntgenonderzoek en de diagnostiek door palpatie hier onmogelijk zijn. Men komt de tumor dan eigenlijk altijd pas op het spoor als reeds ernstige complicaties in de graviditeit zijn opgetreden. Het is dan zaak aan het phaeochromocytoom te denken, en het – tijdens de graviditeit – te verwijderen. Een andere mogelijkheid is medicamenteuze onderdrukking van de catecholamineproductie totdat operatie met minder risico voor de graviditeit mogelijk is.

Wanneer aldus de verdenking op het aanwezig zijn van een phaeochromocytoom is gewekt, komt het er op aan deze te bevestigen.

De meest logische methode zou zijn het aantonen van de verhoogde gehalten van adrenaline of van noradrenaline, of van beide, in het bloed, of althans van de afbraakproducten daarvan in de urine.

Het aantonen van de catecholaminen in het bloed schijnt een zeer moeilijk uitvoerbare methodiek te eisen. Het is vooral VON EULER geweest, die deze methode voor de kliniek heeft uitgewerkt. Op grond van de uitkomst van dit bloedonderzoek kan dan worden voorspeld of het een adrenaal of een extra-adrenaal phaeochromocytoom betreft. De extra-adrenale phaeochromocytomen produceren namelijk weinig adrenaline, doch in hoofdzaak noradrenaline.

Ingenieur is de techniek van VON EULER (1955) waarbij via een intra-veneuze catheter bloedproeven worden genomen op verschillende hoogten in de vena cava. Op grond van die onderzoeken kan dan de localisatie van een phaeochromocytoom worden vastgesteld, hetzij in de thorax, hetzij onder het diaphragma. Björk c.s. (1959) konden op die manier een phaeochromocytoom in de thorax diagnostiseren. Zelfs kan het op deze manier mogelijk zijn na te gaan in welke bijnier de tumor gelegen moet zijn. Dit berust dan op het vinden van de verhoogde catecholaminengehalten ter hoogte van een der v.v. renales – of proximaal daarvan (rechts) of distaal, doordat het bloed van de linker bijnier meer distaal in de vena cava komt (via de vena renalis), dan dat van de rechter (direct in de vena cava). Vaatanomalieën kunnen hier echter de onderzoeker op een dwaalspoor brengen, zoals dit VON EULER zelf overkwam, toen hij aldus een phaeochromocytoom te ver distaal had gediagnostiseerd. Bij de operatie bleek dit te berusten op de abnormale omstandigheid, dat een grote vena



suprarenalis (links) ver distaal van de vena renalis in de vena cava uitmondde.

In de urine komen de catecholaminen in kleine hoeveelheden voor, het adrenaline als product van het normale bijniermerg, het noradrenaline tevens als dat van het sympathische zenuwstelsel. Deze hoeveelheden zijn in geval van phaeochromocytoom tot 50 maal groter (VON EULER, 1951).

Er bestaan minder ingewikkelde methoden om met enige zekerheid de diagnose phaeochromocytoom te kunnen stellen. In de eerste plaats is dat de bepaling van de stofwisselingsproducten van de catecholaminen, nl. de zgn. metanephrinen en het vanillyl-amandelzuur (vanillyl mandelic acid = VMA). Deze stoffen, vooral het VMA, komen in veel grotere hoeveelheden in de urine voor.

Zo zijn de normale waarden in de urine:

adrenaline tot 50  $\mu\text{g}$  per 24 uur,

noradrenaline tot 150  $\mu\text{g}$  per 24 uur,

metanephrine tot 120  $\mu\text{g}$  per 24 uur,

normetanephrine tot 240  $\mu\text{g}$  per 24 uur,

VMA tot 6 à 7 mg per 24 uur.

De waarden in het bloed zijn:

adrenaline 0,1 tot 0,5  $\mu\text{g}$  per liter,

noradrenaline 2 tot 6  $\mu\text{g}$  per liter.

Behalve bij patiënten met phaeochromocytoom vindt men ook een duidelijke verhoging van deze waarden bij neuroblastoom en ganglioneuromen, en in veel mindere mate en gedurende zeer korte tijd bij hartinfarcten en carcinoiden (BOOMGAARD, 1963) en ook bij andere toestanden van stress.

Van niet minder grote betekenis zijn een aantal farmacologische onderzoeksmethoden, die berusten op een prikkeling van de tumor tot meerdere hormoon secretie, of op een specifiek antagonistische werking op de catecholaminen. De zgn. „cold pressor test” berust op het aantonen van eventuele druklabiliteit, dus op een nog bestaande invloed van het autonome zenuwstelsel op de hypertensie. Deze invloed ontbreekt meestal bij de hypertensie door phaeochromocytoom. Wanneer een arm van de patient gedurende één minuut in ijskoud water wordt gehouden, zal bij bijna alle patiënten met hypertensie de systolische bloeddruk nog 20 mm Hg stijgen, de diastolische 15 mm Hg. Is phaeochromocytoom de oorzaak der hypertensie, dan zal dit meestal niet het geval zijn.

Juist andersom werkt histamine, dat bij de patient met phaeochromocytoom binnen 2 minuten na de injectie een systolische bloeddrukverhoging geeft van minstens 20 mm Hg en soms een stijging tot gevaarlijke hoogte

kan geven. Patienten met hypertensie zonder phaeochromocytoom vertonen dan juist een lichte bloeddruk daling of geen reactie.

Minstens even belangrijk zijn de middelen, die bij de phaeochromocytoompatient de hoge bloeddruk doen dalen door hun antagonistische werking op de catecholaminen. Deze stoffen – regitine of phentolamine en benzodioxan – zijn daarom ook therapeutisch van groot belang, omdat hiermee een al te sterke bloeddrukstijging kan worden opgevangen. Dit is nodig bij enkele min of meer ingrijpende en soms gevaarlijke onderzoeksmethoden, zoals aortographie en retroperitoneale gasinspuiting, en vooral gedurende operatie. Aan de regitineproef wordt in het algemeen wel de meeste diagnostische waarde toegekend, maar ook dit gaat niet in alle gevallen op. Het kan zijn dat een daling van de bloeddruk niet meer mogelijk is tengevolge van reeds ver gevorderde vaatveranderingen; ook zal de bloeddruk bij injectie tussen twee aanvallen niet dalen.

## *Hoofdstuk XIII*

### DE THERAPIE VAN MERGHYPERFUNCTIE

Daar de meest voorkomende oorzaak van pathologische merghyperfunctie eigenlijk het phaeochromocytoom is – een tumor dus – kan er van een therapeutisch dilemma geen sprake zijn. De tumor moet worden verwijderd. En dit geldt uiteraard voor elk phaeochromocytoom, waar ook gelocaliseerd en hoeveel er ook zijn.

Kan, bij overigens zekere diagnose van merghyperfunctie een tumor worden uitgesloten, dan zal de oorzaak moeten worden gezocht in hyperplasie. Daarbij is dan totale adrenalectomie aangewezen zolang selectieve medulla-exstirpatie nog niet goed mogelijk is.

Op de grote moeilijkheden in de diagnostiek is reeds gewezen, hetgeen vooral neerkomt op de localisatie van het ene of van de beide of van meerdere phaeochromocytomen.

Een verschil met de behandeling van schorstumoren is, dat na adrenalectomie nooit rekening behoeft te worden gehouden met een daardoor eventueel veroorzaakte merghypofunctie. Substitutie is nodig na totale adrenalectomie ter vervanging van de uitgevallen schorshormonen. Die van het merg worden door het organisme zelf, het sympathische zenuwstelsel en andere chromaffine organen, geleverd.

Een beschouwing over de praec- en postoperatieve maatregelen en over de operatietechniek bij de behandeling van patienten met phaeochromocytoom wordt gegeven in de Hoofdstukken XVII tot en met XXI.

Hoewel het nut van z.g. selectief wegnemen van het bijniermerg mij niet duidelijk is, geef ik hier volledigheidshalve de publicaties van DURANTE (1952) en RISER (1951) weer. Zij stonden op het standpunt, dat het niet verantwoord is bijnierschors te verwijderen bij aandoeningen die alleen het merg betreffen.

DURANTE gaat uit van de mededeling van LERICHE (cit. DURANTE 1952), dat bij een groot aantal lijdens aan hypertensie de, overigens normale, bijniereen een overmaat aan adrenaline zouden bevatten. DURANTE noemt een aantal aandoeningen, alle gepaard

gaande met hypertensie, die zich onder invloed van deze bijnierhyperfunctie zouden manifesteren. Dit zijn:

- essentiële hypertensie,
- vasomotore stoornissen (RAYNAUD),
- endarteriële obstructies (BUERGER),
- sclerodermie,
- hersenpathologie.

Therapeutisch zou dan de uitschakeling van de mergfunctie aangewezen zijn. Een aantal mogelijkheden staan daartoe ter beschikking:

1. splanchnectomie
2. „juxta-glandulaire” denervatie
3. thoraco-abdominale sympathectomie,
4. ligatuur der toevoerende arteriën,
5. ligatuur van de afvoerende vena.
6. subtotale of totale adrenalectomie,
7. medullectomie.

Bijna al deze methoden zullen ook de schorsfunctie ongunstig beïnvloeden, met name de onder 4, 5 en 6 genoemde. Substitutie zal daarna nodig zijn.

Voor al de adrenalectomie wordt door DURANTE veroordeeld, want „on reconnaissait mathématiquement dans la surrenalectomie une pratique inutilement mutilante d'un organe, la corticale, non engagé dans la trouble endocrine à corriger”.

Dit nu meent hij te voorkomen met de selective medullectomie, die hij heeft uitgevoerd bij 69 patienten met essentiële hypertensie, van wie 11 dubbelzijdig, alle met goed resultaat. Bij 7 patienten met maligne hypertensie was in 3 gevallen het resultaat goed.

Voor al de ziekte van RAYNAUD acht DURANTE een goede indicatie, daar hierbij na de medullectomie de vaatspasme zou zijn opgeheven. De resultaten waren bij 102 patienten goed, bij 62 „remarquable”, bij 40 redelijk.

Wat de ziekte van BUERGER betreft, hier is het effect alleen goed in het beginstadium, wanneer nog geen grove anatomische veranderingen zijn opgetreden.

Patienten met sclerodermie vertoonden imposante remissies na de medullectomie, hetgeen, aldus DURANTE, niet hoeft te verbazen, want „les syndromes sclérodermiques ne sont que le masque dermique d'une endartérite des petits artères de la peau et des tissus mésenchymeux et de la couche sous-cutanée”.

Ook RISER (1951) heeft zich bezig gehouden met de vraag of een selectieve medullectomie mogelijk en succesrijk zou kunnen zijn.

Na enig experimenteren gelukte het hem door middel van intramedullaire injectie met salicylas natricus het merg te vernietigen zonder daarbij aan de schors ernstig letsel toe te brengen.

Bij de behandeling van essentiële hypertensie was reeds eerder een min of meer uitgebreide sympathectomie in zwang geweest. Dit stuitte op bezwaren. RISER meende tenslotte een goede combinatie gevonden te hebben in sympathectomie en mergdestructie.

Na de sympathectomie werd de bijnier op drie plaatsen ingespoten met in totaal 4 à 5 cc salic. Postoperatief trad wel een sterke tensiedaling op. Deze kon echter met toediening van corticosteroïd worden hersteld. Deze tensiedaling werd daarom toegeschreven aan een tijdelijke schorshypofunctie. Tevens vond men nl. een daling in de uitscheiding der 17-ketosteroïden.

RISER heeft experimenteel 20 bijnieren aldus behandeld. In alle vond hij 75 % mergnecrose en geen cortexbeschadiging.

Zijn conclusie is dat deze mergdestructie samen met sympathectomie geïndiceerd is voor de behandeling van essentiële hypertensie, doch hij zegt met enige nadruk, dat het wel zeer moeilijk is een volledige sclerosering te bereiken.

## NIET-FUNCTIONERENDE TUMOREN VAN DE BIJNIER-SCHORS

Hoewel aan de patholoog-anatoom het voorkomen van niet-functionerende tumoren van de bijnierschors goed bekend is en deze dikwijls als een toevallige vondst worden gezien, hebben deze tumoren voor de kliniek niet een bijzondere betekenis. De klinische verschijnselen berusten op de afwijkingen die zij veroorzaken in de hoedanigheid van tumor, dus als ruimte-innemend proces, waardoor bijvoorbeeld pijn het enige symptoom kan zijn. Zo is ook belemmering van darmpassage of van de diaphragmafunctie mogelijk. Carcinomen kunnen aanleiding geven tot koorts, moeheid en vermagering. Ook kunnen het de metastasen zijn, die tot de ontdekking leiden.

In ons eigen materiaal hebben wij twee – ook nog betrekkelijk onduidelijke – gevallen, waarvan het eerste een typisch voorbeeld was van het toen nog bestaande probleem: „adrenaal hypernephroom” of „GRAWITZ-hypernephroom”. Het andere werd bij obductie gevonden en geduid als „carcinoma glandulae suprarenalis.”

PORTER en PORTER (1930) hadden ook te kampen met deze moeilijkheid. Een door hen verwijderde bijnierschorstumor werd na microscopisch onderzoek door EWING genoemd een „adrenal adenocarcinoma”, lijkend op bijnierschors, en misschien maligne, terwijl de „hospital-pathologist” duidelijk schorstumor vond: „extensive hyperplasia and overgrowth of the cortical tissue of the adrenal, especial the zona glomerulosa – extending from the capsule down for about 1–2 inches. The histologic structure is that of numerous broad sheets of cells, without any alveolar formation. The cells are arranged in small circular groups separated by fine strands of connective tissue. This arrangement of the cellular element is uniform from the capsule down. The histologic picture of the specimen is that of a neoplasm, known variously as adrenal hypernephroma, „GRAWITZ-tumor” or adrenal adenoma”.

Twintig jaar later werden de schorstumoren nog steeds aangeduid met de naam hypernephroom en een duidelijk onderscheid met de „GRAWITZ-

tumor" kon nog niet worden gemaakt. WIEBERDINK schreef toen: „Histologisch werden de schorstumoren ingedeeld in hypernephromen en carcinomen. De eerste tonen, evenals hypernephromen van de nier („GRAWITZ-tumoren"), grote morphologische overeenkomst met de zona fasciculata van de bijnierschors."

Is dan toch de GRAWITZ-tumor een carcinoom uitgaande van een intrarenale accessoire bijnierrest?

MITCHELL en ANGRIST (1943) hebben bij 2896 obducties nagegaan of er bijnierresten in de nier voorkwamen, om zo het ontstaan van hypernephromen te verklaren. Zij vonden in 23 gevallen kleine gele, vlakke knobbeltjes van 3-4 mm doorsnee onder de kapsel, meestal in de bovenpool, soms in het midden.

Bijna altijd vonden zij daarin het beeld van de zona glomerulosa en de zona fasciculata, soms ook iets, dat op zona reticularis leek, doch nooit merg. Een enkele keer waren ze afgekapseld, maar die kapsel was nooit compleet. Zij namen aan, dat deze foci verband kunnen houden met de groei van hypernephromen.

Schrijvend over „Nierkanker" schrijft WIEBERDINK: „Met de hypernephromen van de bijnier bestaat belangrijke morphologische overeenkomst. Onder „GRAWITZ-tumor" wordt speciaal hypernephroom van de nier verstaan". Als maligne tumoren van de nier geeft hij dan de volgende onderverdeling: hypernephroma, carcinoma, sarcoma en adenosarcoma. Verder wordt dan het hypernephroom nog onderscheiden in de „typische GRAWITZ-tumor" en de meer maligne en meer op carcinoom of sarcoom lijkende „atypische GRAWITZ-tumor". In één tumor zouden beide beelden kunnen voorkomen. (WIEBERDINK 1950).

In het archief van de Kliniek vond ik de volgende twee gevallen van niet-functionerende schorstumoren:

Een 4-jarig meisje (F.H., H.M. 16.5.1911) (V-2) had sedert 5 weken pijn links in de buik, waar een grote tumor gepalpeerd kon worden. Bij cystoscopie werd rechts wel, links geen blauwuitscheiding gezien.

Operatie (KOCH): door een dwarse incisie links kon een verweekte retroperitoneale tumor, die vergroeid was met de achterste lendenwand, grotendeels, doch niet radicaal, verwijderd worden. Gedurende de operatie is de algemene toestand, door sterke shock-verschijnselen, zeer slecht. De pols herstelt zich na campher-injectie nog even.

Een uur post operationem: exitus.

Preparaat: meer dan mandsuig grote, knobbelige, verweekte tumor van de bijnier. Daaronder de platgedrukte nier. Pelvis wijd, nierweefsel ziet er macroscopisch redelijk uit. Macroscopische diagnose: hypernephroom.

Geen obductie.

Aldus de ziektegeschiedenis, die allereerst nog eens duidelijk maakt hoe

een groot verschil er bestaat tussen de chirurgie van toen en nu, m.a.w. de veel grotere moeilijkheden waartegenover de toenmalige chirurg zich geplaatst zag.

De patholoog-anatoom schreef op 2 juni 1911 :

„macroscopisch onderzoek: bijniertumor. De nier is vergroot, de oppervlakte enigszins hobbelig. Consistentie week.

Sneevlak: de eene pool van de nier is ingenomen door een tumor van de grootte van een sinaasappel. Hij dringt het nierweefsel voor zich uit en groeit er op één plaats in door. De tumor is bijna geheel vervallen. Wat nog bestaat is bros, grauwbrown weefsel. Hij is in de vena renalis doorgegroeid tot aan de operatiegrens.

microscopisch: het gewone beeld: heldere vrij grote cellen, welke om een dunne cylinder van vaatbindweefsel gerangschikt schijnen. Papillaire bouw met epitheel op een stromapapil. Geen hypernephroombeeld. Hypernephroom dus niet uit te sluiten, maar ook niet bewezen.”

Coupees of materiaal van dit geval waren niet bewaard gebleven, zodat nu geen onderzoek kon plaats vinden.

Als voorbeeld van een, overigens tamelijk frequent voorkomende niet-functionerende schorstumor, die bij obductie gevonden werd, deel ik mede de ziektegeschiedenis van een 46-jarige getrouwde vrouw (J. V. v. D., H.M. 14-10-1924) (V-1), die eerst, in 1924, een hemicolecomie rechts onderging wegens een ontstekings tumor, die bleek te berusten op een appendicitis. In 1938 werd zij opgenomen – zij was toen 60 jaar – wegens acute pijn in een blauw verkleurd rechter been. Zij overleed 4 dagen na de opneming.

Bij obductie werd o.m. gevonden:

arteriosclerosis generalis, thrombosis aortae abdominalis et art. iliacarum, thrombosis venarum femoralium, gangraena pedis dextris, dilatatio cordis dextri et sinistri, oedema pulmonum en adenoma corticis glandulae suprarenalis sinistri.

Bij deze patiente werd in de anamnese niets vermeld dat enige aanwijzing zou kunnen geven in de richting van een hyperfunctie van de bijnierschors. Het was dus, moeten we aannemen, een niet functionerend adenoom.

Een aparte plaats wordt ingenomen door de cysten van de bijnier. Soms is het daarbij niet met zekerheid te zeggen of de cyste is uitgegaan van schors of van merg.

HENSCHEN meende, dat de enorme cyste, die hij verwijderde en rapporteerde in 1906, uitgegaan zou zijn van een adenoom van de bijnierschors. Deze cyste had een inhoud van 11 liter en een totaal gewicht van 21 kg. TERRIER en LECÈNE (1906) hebben, uitvoerig hierover schrijvend, zich eigenlijk over de oorsprong niet uitgelaten. Wel geven zij aan, dat er ook cysten in de bijnier kunnen ontstaan, die niet van bijnierweefsel als zodanig afkomstig zijn.

Zij geven de volgende verdeling:

1. cystische lymphangiomen,
2. pseudocysten,
3. parasitaire cysten (echinococcus),
4. glandulaire (retentie) cysten,
5. cystische adenomen.

De namen spreken voor zichzelf. Opgemerkt moet echter worden, dat er parasitaire cysten beschreven zijn, die klaarblijkelijk het bijniermerg tot verhoogde activiteit konden aanzetten, waardoor het ziektebeeld van phaeochromocytoom ontstond (d'ALLAINES, cit. DUBOST e.a., 1962).

Zelf kunnen wij twee patienten beschrijven bij wie zeer grote cysten konden worden verwijderd. Tevoren hadden deze patienten geen hormonale stoornissen vertoond.

In beide gevallen had de patholoog-anatoom vrij grote moeite met de diagnose. In het eerste kwam men tot de conclusie, dat het een lymphangioma cysticum was, waarin veel „bijniercellen” werden gevonden.

Dit betrof de patiente B. G. R. (H.M. 21.4.1938) (VIII-8): een 34-jarige getrouwde vrouw met de volgende anamnese: Reeds een jaar het gevoel of er rechts in de buik een knobbel zat, even duidelijker te voelen bij iedere ademhaling. Zij had geen pijn. De laatste tijd was de mictie meer frequent geworden. Soms was zij incontinent voor urine. Vijf weken voor de opneming was zij bevallen. De familie was gezond.

Bij onderzoek werd rechts naast de navel een sterke welving gevonden. Er was geen huidverkleuring, geen versterkte venentekening.

Palpatie: een kokosnootgrote tumor, zich uitstrekkend in de rechter flank, week-elastisch van consistentie, glad van oppervlak en niet scherp af te grenzen van de omgeving. Niet meebewegend met de respiratie. Er was ballotement te voelen. De palpatie was niet pijnlijk.

Urine: geen afwijkingen. Het ureumgehalte van het bloed: 0,425 g/l. De reactie van CASONI: negatief. Faeces: benzidine negatief. Röntgenfoto: verdringing van het colon ascendens en van het colon transversum naar distaal. I.V.P.: rechts niet zichtbaar.

Bij operatie (EERLAND) werd via een lumbale snede een grote retroperitoneale cysteuze tumor grotendeels stomp uitgepeld. De rechter nier, die geheel naar links was gedrukt, kwam weer op zijn plaats. Tijdens de verdere manipulaties barstte de cyste, doch kon verder geheel worden verwijderd, met dien verstande dat een stuk bijnier kon worden achtergelaten, terwijl ook een vrij groot stuk dermate vast met de cyste was verbonden, dat dit moest worden meegenomen. Sluiting zonder drainage.

In het cystevocht werden colibacteriën en GRAM-positieve coccen gevonden. Niettemin was hier bij operatie geen spoor van een gevolg van infectie gevonden. Postoperatief ontledigde zich een haematoom; het verloop was verder ongestoord.

Een intraveneus pyelogram toonde nu een normale rechter nier.

Aan het uitvoerige rapport van de patholoog-anatoom ontleen ik het volgende: „... op de cystewand zit een stuk bijnier, dat als een boog over bijna 1/3 deel van de cystebol over een afstand van 12 cm heenloopt. De gele schors en het grijze merg zijn duidelijk te onderscheiden maar beide zijn smal.

Bij microscopisch onderzoek is in de bijnier voornamelijk schorsweefsel te zien, met enkele partijtjes mergcellen er in. De cystewand bestaat uit fibreus bindweefsel. Vanuit



het bijniiergeedeelte loopt een steeds smaller wordende streng van spongicyten door de cystewand. In het verlengde van deze streng vinden we hier en daar korte strengetjes van hetzelfde weefsel. Een coupe uit het tegenover de bijnier gelegen gedeelte van de cystewand vertoont ook nog enkele spongicyten. Verder vinden we in de cystewand een groot aantal, met endotheel beklede, soms zeer wijde weefselspleten. Ook zijn er op meerdere plaatsen bundels glad spierweefsel. De binnenwand van de cyste is glad en op vele plaatsen met endotheel bedekt. Het geheel doet denken aan een „verödetes Lymphangiom“, dat zijn uitgangspunt moet vinden in de bijnier, daar over een grote uitgestrektheid bijniercellen in de wand worden gevonden.”

De patholoog-anatoom (1938) gaat dan verder: „Enkele gevallen zijn hiervan in de literatuur beschreven. Er is één geval beschreven, waarbij dubbelzijdig een dergelijk lymphangioma cysticum voorkwam. Volgens MONTALDO (Tumori, 1936, 10) zouden dergelijke cysten echter geen lymphatische cysten zijn, doch benigne neoplasmata uitgaande van afgedwaalde resten van het coelomepitheel.

In dit geval vonden wij niet dergelijke aanduidingen van „coelomepitheelachtig” karakter der holtebekleding. Wij kunnen dus moeilijk deze opvatting bevestigen, hoewel we haar ook niet met zekerheid kunnen uitsluiten. Wij vinden geen aanleiding hierin, onze diagnose lymphangioma cysticum te wijzigen.”

Onze andere patient met een zeer grote bijniercyste was een 55-jarige man (R. H., H.M. 19.5.1964) (VIII-2), die in de Interne Kliniek werd opgenomen wegens een bijna 2 jaar bestaande pijn in de linker onderbuik, later ook meer rechts, waarvoor pas betrekkelijk kort tevoren de verklaring was gevonden in de vorm van een grote tumor rechts in de buik. Een jaar eerder was elders een lipoom van de buikwand verwijderd, en bij die gelegenheid was ook een spondylosis deformans gevonden, waaraan de klachten werden toegeschreven.

Behalve deze, geleidelijk toenemende, pijn, had de patient eigenlijk geen klachten. De eetlust was goed, hij was niet misselijk. Defaecatie en mictie waren ongestoord. Wel was hij vermagerd, maar dit schreef hij toe aan het succes van een daarop gericht dieet.

Onderzoek: T 170/90 pols 82. De veneuze druk was niet verhoogd. Rechts in de buik een grote tumor, waarvan de lever wel was af te grenzen.

Laboratorium: faeces geen occult bloed; electrolyten normaal; ureumgehalte van het bloed normaal; 17-ketosteroiden en 17-hydroxysteroiden in de urine normaal.

Intraveneus pyelogram: sterke verdringing naar caudaal rechts.

Colon: geen afwijkingen.

Laparoscopie: normale lever, infarct in de milt. Grote retroperitoneale tumor.

Urine: bij herhaling geen erythrocyten.

Na opneming in de chirurgische kliniek volgde operatie (VAN DE STADT): in linker zijligging werd door een schuine snede na resectie van de 11de rib de retroperitoneale ruimte geopend. Het peritoneum kon worden afgeschoven van een enorme, cysteus aanvoelende tumor, die een grootte had van  $60 \times 40 \times 30$  cm. De cyste was vrijwel geheel van de omgeving los te maken; daarbij ontstonden echter kleine openingen in pleura en peritoneum. Aan de mediale zijde was, tegen de cystewand, een knobbeltje te voelen. Dit bleek later de rechter bijnier te zijn. De rechter nier lag zeer los en ver caudaalwaarts. Deze nier kon geheel worden omvat, was zeer beweeglijk, doch lag wel geheel binnen de kapsel van GEROTA. Tijdens het verder vrijmaken van de cyste is deze opengegaan, zodat de lichtbruine, op de operatiedoeken sterk uitkristalliserende, dikvloeibare inhoud voor een deel in de buikholtte kwam. De cyste kon nu echter gemakkelijk verwijderd worden (afb. 1). Na schoonmaken van de nu gevormde holte kon daarin de bijnier worden gevonden, die nu ook werd verwijderd. De defecten in pleura en peritoneum waren inmiddels gesloten. De rechter nier werd, in de kapsel, tegen

het diaphragma gefixeerd. De wond werd met achterlating van twee drains gesloten.

Er was ongeveer 8 l cyste-inhoud in 2 flessen afgezogen. De lege cyste kon met ruim 10 l worden gevuld. (afb. 2).

In het pathologisch-anatomisch laboratorium werd de cyste-inhoud cytologisch onderzocht. Uit het rapport betreffende dit onderzoek komt als het meest belangrijke naar voren:

„... enige niet nader te identificeren rondkernige cellen met enige wisseling in kerngrootte en soms vaag herkenbare nucleoli (zeer waarschijnlijk geen lymphocyten).

Polynucleairen werden niet duidelijk gezien. Bij onderzoek met gekruiste nicols blijken er enige fijne en grovere naaldjes en ook brokjes te zijn, die grotendeels eenvoudig dubbelbreken, sporadisch Malthezerkruis dubbelbrekendheid geven.

Een morphologische herkenning is moeilijk: de soms aanwezige laatste vorm van dubbelbrekendheid kan op cholesterol wijzen (weefselverval?). Een beoordeling op maligniteit is door de kwaliteit van het materiaal niet mogelijk.”

Het pathologisch-anatomische rapport vermeldde: „... een retroperitoneale cyste met een middellijn van 20 cm. De binnenwand was bezet met flardige necrotische massa: wanddikte  $\pm$  2 mm. De gladde buitenwand toont verspreide gele vlekjes.

Verder is er een stuitergroot, vast weefselfragment, op doorsnede geelwit tot roodgrijs van kleur en glazig.

Bij microscopisch onderzoek blijkt de cystewand voornamelijk uit ghyaliniseerd bindweefsel te bestaan. Er worden verspreid veldjes van bijnierschorscellen in aangetroffen, hetgeen ervoor pleit dat de cyste van de bijnier uitgaat. Ook toont de wand necrose haardjes met in de omgeving cellen met chromatinerijke, polymorphe kernen. De apart toegevoegde bijnierrest toont naast overblijfselen van schorsweefsel ook mergveldjes, diffuse infiltrerende woekering van flink polymorphkernig, aangeduid netvormig gerangschikt tumorweefsel met diverse mitosen.

Specifieke structuren, zoals rozetten of fibrillen, kunnen we niet aantonen. Het uitgebreide reticuline netwerk, waardoor de tumorcellen zijn omgeven, pleit tegen epitheliale oorsprong. Het bestaan van een maligne tumor is hier zeker. Als het een primair van de bijnier uitgaande tumor is, zou hij als sympathicogonioma gerangschikt kunnen worden. Ook een reticulosarcoma is niet met zekerheid uit te sluiten. De tot nu toe geraadpleegde literatuur geeft weinig steun.”

Na een korte postoperatieve periode van lage tensie, waarvoor op advies van de internist prednison intraveneus en cortisonacetaat intramusculair, benevens rheomacrodex werden gegeven, heeft de patient zich aanvankelijk goed hersteld.

Later steeg de temperatuur, weshalve op verdenking van een subphrenisch absces een exploratie in die richting werd uitgevoerd. Dit absces werd niet gevonden. De patient is daarna hersteld en in goede conditie ontslagen.

Beide gevallen tonen wel aan, dat ook de patholoog-anatoom zich voor grote moeilijkheden geplaatst ziet bij de diagnostiek van deze tumoren.

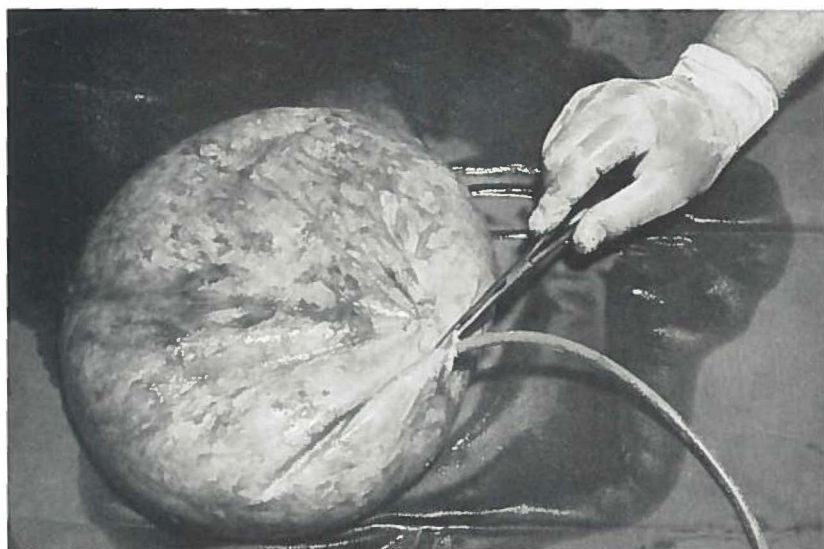
Zeker niet minder was dit het geval bij een patientje dat als zuigeling van ruim 2 weken in de Kinderkliniek werd opgenomen en waarbij op grond van het onderzoek aanvankelijk werd gedacht aan een hyperaldosteronisme, dat dan zou samenhangen met de tevens bestaande bijnier-tumor.

Het betreft een jongetje A. W. v. d. A. (H.M. 23.1.1962) (VII-3), dat op de leeftijd van 17 dagen in de Kinderkliniek werd opgenomen wegens abnormale gewichtstoename en zwelling van handen en voeten door oedeem. Zwangerschap en bevalling



Afb. 1.

Bijniercyste (pat. R. H. H.M. 19.5.1964 (VIII-2)).



Afb. 2.

Zelfde cyste als afb. 1 gevuld met 10 l. water.



waren normaal. Het geboortegewicht was ruim 7 pond. De urine bevatte eiwit (ESBACH tot  $1\frac{1}{2}$  % 0), veel erythrocyten, leucocyten en cylinders. Er bestond een oligurie; het ureumgehalte van het bloed was verhoogd (810 mg/l). Intraveneuze toediening van bloed en plasma deed de diurese toenemen. Het totaal eiwit in het plasma was verlaagd (3,8–4,6 g %), het eiwitspectrum normaal. Het bleek dat de uitscheiding van natrium en chloor in de urine zeer laag was. Toediening van spironolacton (een medicament met aldosteron-antagonistische werking) en dichlotride (een diureticum) had een opmerkelijk resultaat: de urineproductie nam sterk toe, de uitscheiding van Na en Cl steeg aanzienlijk, de uitscheiding van K daalde. Het oedeem verdween, het gewicht daalde in 10 dagen van 4770 g tot 3350 g. Het staken van deze medicamenten had tegengesteld resultaat. Aanvankelijk werd de diagnose congenitale nephrose overwogen, doch de vrij geringe albuminurie en het normale eiwitspectrum pleitten hier tegen.

Intussen was in de buik een tumor voelbaar geworden, die röntgenologisch zichtbaar was als een vrij scherp begrensde schaduw links, met een kalkhoudende rand. De bloeddruk (bepaald met de „flush” methode) bleek sterk verhoogd, nl.  $\pm 200$  mm Hg. Gedacht werd aan een tumor van de bijnier met verhoogde productie van aldosteron en pressorsubstanties, waarbij echter de afwijkingen in het urinesediment niet goed te verklaren waren. Bij operatie (EERLAND) werden lever en milt normaal bevonden. De linker nier was veranderd in een grote tumor die niet deed denken aan een phaeochromocytoom. De gehele tumor, waarin eigenlijk de nier als zodanig niet werd herkend, kon worden verwijderd door ook een deel van het met de tumor vergroeide diaphragma en van het pancreas weg te nemen. In het gebied van de rechter nier werden geen afwijkingen gevonden.

Postoperatief daalde aanvankelijk de bloeddruk tot 130 mm Hg systolisch. Er was eerst een oligurie, er was diarrhoe, doch 9 dagen na de operatie kon het kind in goede conditie weer naar de Kinderkliniek worden overgebracht.

Daar werd enkele dagen later de toestand minder gunstig. De bloeddruk steeg weer tot 150 mm Hg systolisch. De urineproductie verminderde, het gewicht steeg. Het kind braakte regelmatig. Er werd enkele dagen intraveneus vocht toegediend. De medicamenten werden gestaakt. Opmerkelijk was dat de urine nog duidelijke afwijkingen toonde: erythrocyten, leucocyten en cylinders. De algemene toestand verbeterde geleidelijk, doch de bloeddruk bleef wisselend verhoogd, tot zelfs 180 mmHg systolisch.

Ruim drie maanden na de operatie werd patient uit de Kinderkliniek ontslagen. De bloeddruk was weer gedaald tot  $\pm 130$  mm Hg systolisch.

Het urinesediment vertoonde geen afwijkingen meer. De ureumclearance bedroeg  $\pm 4$  ml/min, de creatinine-clearance  $\pm 10$  ml/min (niet gecorrigeerd voor lichaamsoppervlakte; per  $1,73\text{ m}^2$  moet met de factor 6 vermenigvuldigd worden; de uitkomsten zijn dan te laag). Het soortelijk gewicht van de urine bedroeg na 15 uur vocht-onthouding 1015. De algemene toestand bij ontslag was redelijk; het gewicht bedroeg 4600 g.

Augustus 1962 werd patient (8 maanden oud) opnieuw voor onderzoek opgenomen. De algemene toestand was goed. Urine; geen eiwit; sediment: geen afwijkingen. De bloeddruk was 130 mm Hg systolisch. De ureumclearance bedroeg 12 ml/min, de creatinine-clearance 19 ml/min (ongecorrigeerd naar lichaamsoppervlakte). Het E.C.G. was geheel normaal.

Patient werd sindsdien regelmatig poliklinisch gecontroleerd en is nu ruim  $3\frac{1}{2}$  jaar oud. De jongen heeft zich goed ontwikkeld. Bij een laatste controle bedroeg de bloeddruk 110/170. Urine geen afwijkingen. Ureumgehalte bloed: 35 mg %. Lengte 100 cm, gewicht 17,8 kg.

Skeletleeftijd beoordeeld aan de handfoto ruim 3 jaar.

Het verslag van het pathologisch-anatomisch onderzoek was als volgt:  
„Het betreft een ovale tumor van 66 g, die op sneevlak blijkt te bestaan uit een nier  $2 \times 2 \times 6$  cm, waartegen een cyste van ruim  $2 \times 2 \times 3$  cm met een 3-4 mm dikke wand die kalk bevat, en als inhoud een stuitergroot week paars weefselstukje en 5 cc dunne groene vloeistof. Het nierweefsel is bruinrood met vaag te onderscheiden schors, week-elastisch. De kapsel is dunvliezig, met enig vetweefsel. (afb. 3).

Bij microscopisch onderzoek toont de cystewand nog enkele restjes bijnierschorsweefsel, elders is dit verkalkt. Grotendeels bestaat de cystewand uit fibreus hyalien granulatieweefsel, waarin plaatselijk veel schuimcellen, oud bloedpigment en ook veel polynucleair infiltraat. In de cyste wordt enig necrotisch materiaal en fibrine gezien. Tumorweefsel kan niet worden aangetoond. Het granulatieweefsel zet zich voort in het omgevende weefsel, waarin ook enige lymphklierijtjes met follikelcentra worden gezien; ook zet het zich voort tot tegen en in het pancreas en tot aan en plaatselijk even in de nierschors. Het is ons niet gelukt aan de hilus van de nier de omgroeiing van grotere vaten te vinden. Een andere diagnose dan bijniercyste, mogelijk als gevolg van een bloeding, kan hier niet gesteld worden.

In de nier wordt een merkwaardig beeld gevonden. De glomeruli zijn groot met nog wel open capillairen (waarin soms polynucleairen, ook eosinofielen). Er is bovendien een grote celrijkdom in de glomeruli zichtbaar – de axiale gebieden zijn geprononceerd.

Gezien de sterke proliferatie moet hier aan glomerulonephritis gedacht worden. Opvallend is dat de hilusgebieden der glomeruli dikwijls celrijk zijn, terwijl in de Massonkleuring soms enkele rode korreltjes in deze gebieden worden waargenomen. Het maakt de indruk, dat hier sprake is van hyperfunctie van de juxtaglomerulaire apparaten. Een waardering hiervan is echter moeilijk vooral op de zuigelingen-leeftijd als de glomeruli nog in ontwikkeling zijn.

De kinderarts (VISSER) concludeert dan, op grond van het klinische beeld, het verloop en het rapport van de patholoog-anatoom, dat in dit geval als diagnose moet worden gesteld:

- a. glomerulonephritis, met nephrotische componenten;
- b. unilaterale bijniercyste, waarschijnlijk als gevolg van bloeding bij de geboorte (MARIN et al. 1955).

Mogelijk heeft de hoge bloeddruk het ontstaan van de bloeding bevoorord. De hypovolaemie (verminderd „effectief” bloedvolume) bij opname zal waarschijnlijk een stimulans zijn geweest voor het juxtaglomerulaire apparaat. Bij kinderen met het nephrotisch syndroom wordt een verhoogde productie van aldosteron met als gevolg zout- en water-retentie dikwijls gezien. Bij patientje was de uitscheiding van aldosteron in de urine (voordat met de medicamenteuze behandeling was begonnen) enkele gamma's per 24 uur (niet duidelijk verhoogd). Het is opmerkelijk dat patientje na  $3\frac{1}{2}$  jaar in zulk een goede conditie is: de prognose van glomerulonephritis bij de zuigeling is volgens de literatuur slecht. In het algemeen is deze nephritis gekenmerkt door nephrotische componenten.

Het door MARIN et al. beschreven patientje met een dergelijke cyste had inderdaad een moeilijke geboorte in stuitligging doorgemaakt. Van de 11 door hen in de literatuur gevonden gevallen was bij 4 babies de



Afb. 3.

Bijniercyste en nier van pat. A. W. v. D. A. H.M. 23.1.1962 (VII-3)  
(operatie preparaat)





geboorte normaal verlopen, zodat de oorzaak van de bloeding niet duidelijk was. Ook in ons geval was de partus normaal geweest, reden waarom de hypertensie, door een (reeds intra-uterine?) glomerulonephritis als mogelijke oorzaak wordt verondersteld. Dit is temeer niet onwaarschijnlijk omdat de, bij de geboorte zeer grote bijnier (foetale zone), bijzonder fragile en bloedrijk is (MARIN l.c.).

Slechts twee van de genoemde 11 kinderen ondergingen een operatie (verwijdering van het haematoom). Bij het door MARIN beschreven patientje werd, evenals bij het onze, een nephrectomie en adrenalectomie verricht.

Bij de andere kinderen was in het ziektebeeld meer de shock op de voorgrond getreden: zij werden behandeld met bloedtransfusie.

Begrijpelijk is, dat de palpabele tumor gehouden kan worden voor een Wilms-tumor, mede op grond van het röntgenbeeld (verdringing van andere organen). Betreft het een tamelijk vers haematoom, dan zal de vergissing bij operatie wel blijken, daar het „weefsel” dan gemakkelijk uitelkaar valt. Wanneer er echter tijd geweest is voor organisatie van het haematoom, met kapselvorming, dan bestaat de kans dat de diagnose ook bij operatie moeilijk blijft, daar men zal trachten tē uitvoerige manipulatie van de tumor te vermijden uit vrees voor metastasering. Aldus zou dan, ten onrechte, een normale nier verwijderd kunnen worden (MARIN l.c.).

Evenals ons patientje is ook het patientje van MARIN hersteld. Van de 11 zijn er 4 overleden door ruptuur van het adrenale haematoom.

KNIGHT et al. (1960) hebben 7 gevallen beschreven van de zelden voorkomende niet-functionerende carcinomen van de bijnierschors. Deze patienten waren van 42-76 jaar oud, met een gemiddelde leeftijd van 58 jaar. De klachten waren voornamelijk pijn in de bovenbuik, matige vermagering en anaemie. Deze tumoren komen meer links voor dan rechts.

Voor de diagnose is het intraveneuze pyelogram van belang, aortographie en retroperitoneale insufflatie zijn minder vaak nodig, maar kunnen tot steun zijn.

De patient, die nu beschreven zal worden, was ons enige geval van niet-functionerend schorscarcinoom. Hier behoefde aan de maligniteit niet getwijfeld te worden.

Deze patient, een 60-jarige man (A. M., H.M. 21-1-1910) (V-3), was tot 2 weken voor de opneming in het algemeen goed gezond geweest. Sedert 2 weken echter had hij nu en dan aanvallen van heftige buikpijn, zonder braken, met redelijke defaecatie. Hij had geen koorts, voelde zich niet ziek. Was echter wel vermagerd.

Bij onderzoek werden geen duidelijke afwijkingen gevonden. Blijkbaar werd de patient toen voor nader onderzoek overgebracht naar de Interne Kliniek, waar hij

korte tijd later – 10 dagen na de eerste opneming – is overleden. Men had intussen een tumor gevoeld onder de rechter ribboog.

Bij de obductie werd gevonden een carcinoom van de linker bijnier met metastasen in klieren naast de wervelkolom. Deze klieren drukten maag en pancreas naar voren.

Nauwkeurige gegevens over deze obductie zijn niet meer aanwezig. Ook is er geen materiaal bewaard gebleven.

Een zeldzame nieuwvorming in de bijnierschors is het zg. myelolipoma: een vermoedelijk door metaplasie ontstane beenmergformatie. WILLIS (1958) citeert daaromtrent de volgende mededelingen uit de literatuur:

COLLINS (1932) vond deze celmassa's bij een aantal obducties van personen van middelbare leeftijd; DE NAVASQUEZ (1935) vond een myelolipoom met een diameter van 8 cm in de 245 g wegende bijnier van een 39-jarige vrouw; HOLLIDAY (1955) vond ze bilateraal. WOOLLEY (1916) beschreef een „tuberculeuze osteomyelitis” in de bijnier van een 42-jarige man. In dit geval bestond de tumor niet alleen uit beenmerg, maar ook uit bot.

WILLIS wijst dan op dierexperimenten van SELYE en STONE, waarbij dergelijke woekeringen waren ontstaan in de bijnieren van ratten, die behandeld waren met een ruw extract van de hypofysevoorkwab of met testosteron.

## NIET-FUNCTIONERENDE TUMOREN VAN HET BIJNIERMERG

Het bijniermerg, ontstaande uit de ectodermale randlijsten is het ene eindproduct van de groei en de differentiatie van de primaire sympathische neuroblasten. Via phaeochromoblasten worden dit phaeochromocyten, de eigenlijke functionerende cellen van het bijniermerg. Abnorme woekering daarvan leidt tot het phaeochromocytoma. Het andere eindproduct van de sympathische neuroblast wordt via de sympathicogoniën en de sympathicoblasten de sympathische ganglioncel.

In elk stadium, van zeer onrijp en ongedifferentieerd tot de normale cel, kunnen tumoren ontstaan, die dan de naam krijgen van dat celstadium dat als hun punt van uitgang wordt beschouwd, en waarvan dan vaak de maligniteit groter is naarmate het punt van uitgang minder rijp was.

Zo kent men het zeer maligne neuroblastoma, dat al naar de rijpheid onderscheiden kan worden in het sympathicogonioma (onze patient III-2?) en het sympathicoblastoma. Hoewel in het algemeen de naam blastoma gebruikt wordt voor een grotere maligniteit, is dat hier niet het geval en is het sympathicogonioma het meest kwaadaardige van de twee (KARSNER cit. W. W. SCOTT, 1954). Zij komen het meest voor bij kinderen. De sympathicoblastomen, ook wel bijouderen, zouden dan minder maligne zijn.

Hoe minder gedifferentieerd, des te meer maligne – maar ook, hoe jonger de patient, des te meer maligne is de tumor.

Interessant is het geval van PRIESTLEY et al. (1963) van een bijna 2 jaar oud jongetje met een grote tumor, die bij operatie een bijzonder weinig gedifferentieerd neuroblastoma bleek te zijn, zéér maligne dus. Vijf jaar later was deze jongen in uitstekende conditie, doch weer 2 jaar later werd bij röntgenonderzoek een tumor in het rechter os ilium gevonden. Men dacht uiteraard aan een metastase van het neuroblastoma; bij operatie vond men echter een ganglioneuroma. Weer 2 jaar later was de jongen in goede toestand, er werd geen tumor meer gevonden. Hier kreeg men dus sterk de indruk, dat de tumor met het ouder worden van de jongen meer gedifferentieerd en dus minder maligne was geworden.

Goed gedifferentieerd en niet maligne is dus het ganglioneuroma, dat als basis de rijpe ganglioncel heeft. Mengvormen komen echter voor en zo wordt met de naam ganglioneuroblastoma voor een maligne vorm van ganglioneuroma aangeduid dat hierin ook cellen voorkomen, die nog in het stadium van de sympathicoblast zijn, jonger dus dan de sympathische ganglioncel.

Buiten deze bespreking vallen de paragangliomen, al of niet functionerende tumoren uitgaande van het parasymphatische weefsel. Over deze tumoren is door ELDERS (1963) uitvoerig gepubliceerd.

In het archief van de kliniek vond ik de ziektegeschiedenissen van 6 patienten die waarschijnlijk of zeker aan niet-functionerende mergtumoren hebben geleden. In de eerste gevallen van deze reeks bestaat nog enige twijfel aan de diagnose.

Op 5 november 1910 werd opgenomen het 1½ jaar oude jongetje J. H. (IV-3). Voor dit, toen overigens gezonde kind hadden de ouders de huisarts geraadpleegd omdat hij bleek was. Via het Kinderziekenhuis, waar een tumor in de buik werd gevonden, is hij toen naar de chirurgische kliniek verwezen. Men vond onder elke ribboog een tumor, bewegend met de ademhaling. Eén daarvan werd voor een sterk vergrote milt gehouden. Onder deze linkszijdige tumor, de vermoedelijke milt, werd vrijwel de gehele linker buikhelft ingenomen door een vrij gladde, niet fluctuerende tumor, die, behalve met één prominerende knobbel, niet direct onder de buikwand bleek te liggen. Rechts was een normale leverrand te voelen. Op de röntgenfoto was niet te zien of er een rechter nier bestond. Daar de ouders niet toestemden in de voorgestelde operatie, werd het kind ontslagen.

Ruim 3 maanden later, op 21 Maart 1911, werd hij weer opgenomen, omdat sedert één dag sterke neusbloedingen, met haematemesis, waren opgetreden. Tot die tijd was hij vrij goed geweest.

Men vond een sterke anaemie, een oedemateus gelaat. De thoraxapertuur was wijder geworden door druk van de nu veel grotere tumor. Blijkbaar is toen van operatieve behandeling afgezien. Op 4 mei 1911 is hij overleden.

De obductie leverde de volgende bijzonderheden: lever vergroot, milt normaal, liggend voor en mediaal van de tumor. Rechter nier en bijniër normaal. In plaats van de linker nier een grote hobbelige tumor van diaphragma tot bekken en van flank tot mediaanlijn. Bij doorsnijden blijkt de tumor te zijn: bijniër, bestaande uit talrijke witte knobbels. Aan de onderpool ligt de platgedrukte, normaal uitzijnde nier. Pyelum verwijd, ureter niet vernauwd.

Helaas vermeldt het verslag geen nadere gegevens omtrent histologie of vermoedelijke diagnose. Er is geen materiaal bewaard gebleven voor na-onderzoek.

Vermoedelijke diagnose: neuroblastoma.

Het 16 maanden oude jongetje G. O. werd op 30.5.1953 overgenomen uit het Kinderziekenhuis wegens een vast aanvoelende, voetbalgrote tumor in de bovenbuik. De gladde tumor was niet pijnlijk bij druk. Hij is het 7de kind. In het gezin waren drie kinderen overleden, van wie één op 8-jarige leeftijd aan levercirrhose.

Bij operatie onderplaatselijke gevoelloosheid (BOEREMA) werd door een mediane incisie geëxploreerd: vrij vocht, normaal gekleurde, scherprandige, grote lever. Daarin tientallen zeer harde, tot graankorrelgrote knobbeltjes. Op een proefexcisie werd gediagnostiseerd: carcinoom of hypernephroom.

Na het optreden van een lichte icterus is het kind op 13.6.1933 overleden.

Over de obductie wordt vermeld:

„Maligne hypernephroom, uitgaande van de rechter bijnier. Uitgebreide metastasen in lever, linker bijnier, longen en rondom de vena cava. Wandstandige, niet obstruerende thrombose van vena cava en rechter niervena. Ascites, hydrothorax, icterus laevis, dilatatio cordis.”

Naderhand is, zoals op het sectie-protocol vermeld is, ook gedacht aan de mogelijkheid van primair levercarcinoom. Voorzover op het slecht geconserveerde materiaal thans nog een oordeel te geven is, lijkt primair levercarcinoom hier nu toch wel het meest waarschijnlijk.

Op zeer jeugdige leeftijd – 2½ maand – werd opgenomen het meisje B. J. Z. (H.M. 1.3.1935) (IV-6), dat geleidelijk minder goed ging drinken en bij wie reeds enige weken na de geboorte een grote buiktumor bemerkt was.

De zeer vast aanvoelende tumor veroorzaakte een welving van de gehele rechter buikhelft. Links was de milt te voelen. Ter uitsluiting van een cyste werd gepuncteerd – zonder resultaat. Op 7.3.1935 is het kind overleden.

Obductie: in de linker bijnier werd een kersgrote knobbel gevonden. Microscopisch: neuroblastoma glandulae suprarenalis „type Pepper”. Metastasen in lever, retroperitoneale en mediastinale lymphklieren. Dilatatio m. cordis. Foramen ovale persistens.

De aanduiding „type Pepper” werd gebruikt ter onderscheiding van de neuroblastomen die niet haematogeen naar de lever, maar voornamelijk lymphogeen o.a. naar de schedelbasis metastaseren en die werden aangeduid als het „type Hutchinson”. Bovendien zou het neuroblastoom van de rechter bijnier dan meestal van het type Pepper zijn, dat van de linker van het type Hutchinson. Tegenwoordig wordt dit onderscheid niet meer gemaakt.

De volgende patient, J. B. (H.M. 18.10.1948) (VI-2) is een uitzondering door zijn leeftijd van 10 jaar. Meestal zijn het zeer jonge kinderen van 1 à 2 jaar, soms 5 jaar, die aan het ziektebeeld van het neuroblastoom lijden.

Pas op zijn 10de jaar ontdekte een kinderarts bij hem, naar aanleiding van klachten over aanvallen van buikpijn en braken, met koorts, een hobbelige tumor rechts in de bovenbuik met hoogstand van het diaphragma. De tumor was niet pijnlijk bij palpatie of druk. De bloedbezinkingssnelheid was sterk verhoogd: 77/17. Het intraveneuze pyelogram toonde een sterk naar distaal gedrukte en gekantelde rechter nier.

Operatie (EERLAND): buik geopend door een dwarse bovenbuiksneede ver naar rechts lumbaal. Er is geen vrij vocht in abdomine. Een groot retroperitoneaal gezwel, dat hoog opreikt en de rechter nier naar distaal drukt, vormt één geheel met een grote retroperitoneale massa, die zich naar links uitbreidt en de grote vaten naar voren drukt. Het geval wordt als inoperabel beschouwd.

Over een proefexcisie schrijft de patholoog-anatoom: „bij onderzoek maakt het toegezonden weefselstukje wat de vorm betreft de indruk van een door tumor doorwoekerd lymphklierkje. De buisachtige structuren in het tumorweefsel hebben eigenlijk geen duidelijke lumina, maar doen denken aan rozetten. In verband hiermee moet overwogen worden of de tumor niet een neuroblastoom kan zijn. Bij zilverimpregnatie volgens BIELCHOWSKY bleek, dat enkele tumorcellen argentophile uitlopers hadden, soms unipolair, soms bipolair. Hierdoor wordt de diagnose neuroblastoom zeer waarschijnlijk. Deze maligne tumoren gaan bij kinderen uit van het bijniermerg en metastaseren in lymphklieren en schedel (skelet). Het is niet geheel onmogelijk dat

adenosarcomen van de nier ook neuroblastomen bevatten, maar indien de tumor van dit kind niet van de nier uitgaat, moeten we de diagnose neuroblastoom stellen."

Postoperatief werd stralenterapie toegepast, waarna de tumor duidelijk kleiner en de patient veel beter werd.

Een half jaar later was de toestand nog redelijk, doch de tumor nog duidelijk palpabel. Nadien is het patientje niet teruggezien.

Het meisje R. B. (H.M. 17-1-1960) (IV-1) was een week vóór de opneming in de Kinderkliniek geboren. Direct na de normale partus was de dikke buik, met duidelijke vaattekening, reeds opgevallen. Men voelde een grote tumor. Gedacht werd aan een snel groeiende levertumor. Dit vermoeden werd twee dagen later, na opneming in de chirurgische kliniek, ook daar geopperd: men achtte dit een inoperabele maligne levertumor. Het kind werd ontslagen.

Ongeveer een maand later werd zij in zeer slechte algemene toestand weer opgenomen in de Kinderkliniek. De buik was geheel gevuld tot op een kleine driehoek boven de symphysis na. Het kind braakte en was dyspnoisch.

Reeds na één week proefbestraling was de toestand veel beter. Daar er nog geen zekere diagnose gesteld kon worden, werd gebruik gemaakt van een eigenschap, die soms bij neuroblastomen beschreven was, een verhoogde uitscheiding van de afbraakproducten van catecholaminen, van adrenaline en (of) nor-adrenaline dus. Dit bleek uit het amandelzuurquotient in de urine, bepaald volgens GISLOW. Bij herhaling was dit pathologisch.

Op het intraveneuze pyelogram waren de pyela niet duidelijk misvormd, wel naar distaal verplaatst. De leverfuncties waren bij herhaling normaal.

Thans werd besloten tot proeflaparotomie. Op 12-1-1961 werd uit de korrelige lever een proefexcisie genomen (EERLAND). De patholoog-anatoom vond: „een wigje uit de lever, met wittige streepjes doorschoten. Microsc. onderzoek: leverparenchymcellen geheel verdwenen en fibrotisch veranderd, behoudens enkele galgangetjes, die nu temidden van tumorweefsel liggen, dat bestaat uit velden van in rozetjes gerangschikte kleine cellen met hyperchromatische kernen. In de vaatjes worden ook groepjes cellen gezien. Dit beeld kan zeer goed passen bij metastasis neuroblastomatosis in hepate."

Therapeutisch werd de stralenbehandeling voortgezet, in combinatie met de toediening van vit. B<sup>12</sup>.

Bij controle in de kinderkliniek, ruim 2½ jaar later, was zij in goede toestand. Op 7-8-1963 werd de vit. B<sup>12</sup> behandeling gestaakt. Men vond geen afwijkingen meer; de leverfuncties waren normaal en de BSE was 12/30.

Na ruim 2½ jaar blijkt dit patientje dus in goede conditie te zijn.

G. V. (H.M. 5-8-1963), (IV-5), geboren in juni 1962, werd in augustus 1963 naar de chirurgische polikliniek verwezen wegens een 2 weken eerder plotseling ontstane tumor in het gebied van het linker os zygomaticum. Röntgenologisch was geen afwijking te zien. Bij operatieve exploratie bleek er toch een schedeldefect te zijn. Het patientje werd overgebracht naar de neurochirurgische afdeling, (Prof. LENSHOEK) waar de tumor, een weke bruine massa, waarin verkalkte spiervezels, werd verwijderd. Een vriescoupe-onderzoek leidde al tot de diagnose: neuroblastoommetastase. Het microscopisch onderzoek van de geheel verwijderde tumor toonde botweefsel en fibreus weefsel met verspreide eilandjes tumorweefsel, bestaande uit kleine cellen met ronde, sterk hyperchromatische kernen met zeer weinig cytoplasma. Aanduiding van rozetfiguren. Verdacht voor metastase van neuroblastoom.

Wegens toenemende protrusio bulbi werd dit gebied nu bestraald.

Een maand later kon een grote tumor links in de bovenbuik worden aangetoond. In beenmergpunctaat werden groepen tumorcellen gevonden.

Een therapie met vit. B<sub>12</sub> (2 mg om de dag) werd nu begonnen. Na een periode met diarree, misschien onder invloed van het neuroblastoom, kon het patientje op 26-9-1963 weer in de chirurgische kliniek worden opgenomen ter operatieve behandeling.

Operatie 27-9-1963 (VAN DE STADT): dwarse bovenbuiksneede. Lever en galblaas normaal. Er is een grote retroperitoneale tumor op en om de linker nier. De tumor bestaat uit een donker gedeelte in de streek van de nierhilus en een groter, glad en lichter gekleurd deel in de diaphragmakoepeel, achter de milt. Aan het donkere deel zijn min of meer afgegrensde tumoren zichtbaar: vergrote lymphklieren. Het gelukt de tumor, die om de niervaatsteel is heengegroeid, te exstirperen.

De patholoog-anatoom vond: „een tumor van 5×6×5 cm, waarop een kleinere tumor van 3½×3×2 cm. Door middel van enig bindweefsel was hiermee verbonden een derde tumor van 5×5×3 cm. Deze laatste had een slappe consistentie, terwijl de eerste twee elastisch aanvoelden. De eerste tumor was op doorsnede groenrood – geeloranje van kleur, met een 1 mm dikke bindweefselkapsel. Middenin de tumor was een aanduiding van schotvorming. Het geheel maakte een indruk van necrose. De tweede tumor had hetzelfde aspect. Het oppervlak hiervan was blauw, in tegenstelling tot de grijze kleur van de eerste. De derde tumor, zachter van consistentie, was op doorsnede iets meer vlezig van aspect. Ook hierin kwamen enkele schotten voor. In een uithoek van deze tumor, gedeeltelijk door de tumor omsloten, zagen wij een gele guirlande, veel lijkend op bijnierweefsel. Tenslotte was er nog een geheel necrotisch week stuk tumorweefsel van 5×3×3 cm. Deze tumor was omgeven door een kapsel. Microscopisch onderzoek toonde tumorweefsel, opgebouwd uit atypische cellen, met sterk hyperchromatische kernen en polymorphie. Het tumorweefsel lijkt plaatselijk van een resterend normaal stukje bijnierweefsel uit te gaan. Diagnose: neuroblastoma suprarenalis sinistri.”

Postoperatief wordt de vit. B<sub>12</sub> therapie voortgezet; tevens wordt nabestraald.

Na ongeveer een maand puilt het oog al weer duidelijk uit. Er is een leucopenie ten gevolge van de bestraling. Weer een maand later, 11-11-1963, blijkt er een fractuur in het linker trochantergebied te zijn, zonder dislocatie. Het patientje wordt enkele dagen later ontslagen. De vit. B<sub>12</sub> medicatie wordt voortgezet. Hij is enige tijd later overleden.

Van deze 6 kinderen met neuroblastomen is er, voorlopig, slechts 1 genezen. Dit laatste feit wijst erop, dat in alle gevallen een zeer ernstige poging tot goed gerichte therapie moet worden gedaan. Daarbij is het nog zeer de vraag of de operatieve behandeling in aanmerking moet komen. Misschien is de conservatieve behandeling, vit. B<sub>12</sub> en bestraling, te verkiezen.

GROSS, FARBER en MARTIN deden in 1959 mededeling van een na-onderzoek betreffende 217 gevallen van neuroblastoom, waaruit toch wel het nut van een operatieve behandeling bleek. Zij vonden een volledige genezing in 88 % van die gevallen, waarbij een radicale operatie mogelijk was geweest, gevolgd door nabestraaling. Zo'n radicale operatie is eigenlijk alleen mogelijk als er geen metastasen zijn of bij goed bereikbare metastasen (mediastinum, hals). Was radicale operatie onmogelijk en werd een gedeeltelijke excisie verricht, dan was, met behulp van röntgen- en chemotherapie het genezingspercentage 64. Had alleen een diagnostische proef-



excisie plaats gehad, dan hadden röntgenstralen en chemotherapie nog 38 % van deze patientjes kunnen helpen. De gemiddelde overlevingsduur was 30,7 %.

Zodra er metastasen zijn wordt de prognose veel slechter en dit geldt vooral voor botmetastasen. Uitzaaingen in beenmerg, lever of lymfklieren zijn iets minder ernstig (KOOP 1964).

KOOP en HERNANDEZ (1964) maken attent op het grote belang van een vroege diagnose, die in het begin soms gemakkelijk gemist kan worden doordat de vage bot- en gewrichtspijnen aanvankelijk aan rheuma doen denken.

Voor deze diagnostiek is dikwijls het onderzoek op vanillyl-amandelzuur van waarde, al zou de uitkomst daarvan niet absoluut specifiek zijn. Verhoogd VMA gehalte is ook aangetoond bij goedaardig ganglioneuroom en eens bij een patient met diffuse neurofibromatosis (KOOP et al. 1964). Men moet zich, dunkt mij, wel afvragen of deze laatste patient niet een phaeochromocytoom had, of vóór de bepaling aan een of andere stress had blootgestaan. Volgens KASER en BETTEX (cit. KOOP 1964) zou het aantonen van homovanilline wel specifiek zijn voor neuroblastoom. Na een succesvolle behandeling daalt de hoeveelheid VMA in de urine, om echter weer te stijgen indien er metastasen ontstaan.

KOOP meende geen verbetering te hebben gezien door vit. B 12. Hij veronderstelt dat een „major surgical insult” zoals een onvolledige exstirpatie, toch een, tot nu toe niet verklaard, gunstig effect heeft op de prognose.

WILICH en BUSCHMANN (1964) hebben uit een studie over 32 gevallen van neuroblastoom de indruk gekregen, dat de prognose minder slecht zou zijn naarmate het patientje jonger is. Onder deze 32 vermelden zij als zeer grote zeldzaamheid een geval van familiariteit: ganglioneuromen bij de vader en neuroblastomen bij 2 van zijn kinderen.

Evenals GROSS et al. (1959) stellen zij een overlevingsduur van 2 jaar gelijk met genezing. KOOP (1964) stelt deze tijd op 14 maanden.

POTTS (1959) adviseert operatieve behandeling, indien enigszins mogelijk. Ook hij zag in meerdere gevallen een goed resultaat van een niet-radicaal operatie. Overigens vindt POTTS een prognose heel moeilijk te geven. Deze kan in beide richtingen geheel anders blijken te zijn dan aanvankelijk verwacht werd.

Over de vit. B 12 behandeling nog in het kort het volgende; deze behandeling werd voor het eerst toegepast door BODIAN (1959) op grond van de gedachte, dat vit. B 12 een essentiële factor is in het rijpingsproces



van haemopoëtische cellen. Daar het neuroblastoom uitgaat van onrijpe cellen zou het misschien mogelijk zijn deze cellen door de invloed van het vit. B 12 tot een verdere rijping en dus tot een mindere maligniteit te doen veranderen. M.a.w. de bedoeling was van het maligne neuroblastoom een niet-maligne ganglioneuroom te maken. Een dergelijke verandering heeft men echter niet kunnen aantonen.

Een andere hypothese is dan ook dat het vit. B 12 de groei van de tumor dermate zou versnellen, dat aan de eisen van de daardoor verhoogde stofwisseling niet kan worden voldaan. Er ontstaat dan een regressie van de tumor „by stimulating growth in excess of available nutrition”. (BODIAN). Het vit. B 12 zou gedurende lange tijd gegeven moeten worden.

Cytostatica hebben in een aantal gevallen vermoedelijk goed resultaat gehad – zelfs zo, dat de toepassing te verkiezen zou zijn boven mutilerende, riskante operaties (PICKET en VOORHEES, 1964). Doch ook deze therapie eist bijzondere zorg en een voortdurende controle van het bloedbeeld.

## DE DIAGNOSTIEK VAN BIJNIERTUMOREN

Naast de diagnostiek van de aanwezigheid van hyperfunctionerende schorstumoren met pharmacologische of biochemische middelen is het belangrijk het bestaan van zo'n tumor praecooperatief te verifiëren en vooral ook te localiseren. Dit is evenzeer van belang in geval van niet-functionerende tumoren en ten aanzien van merggezwellen.

De hulp van de röntgenoloog is daarbij nodig. Hem staan ter beschikking: de overzichtsfoto, het intraveneuze en het retrograde pyelogram, het retroperitoneale pneumogram, de tomographie en de aortographie.

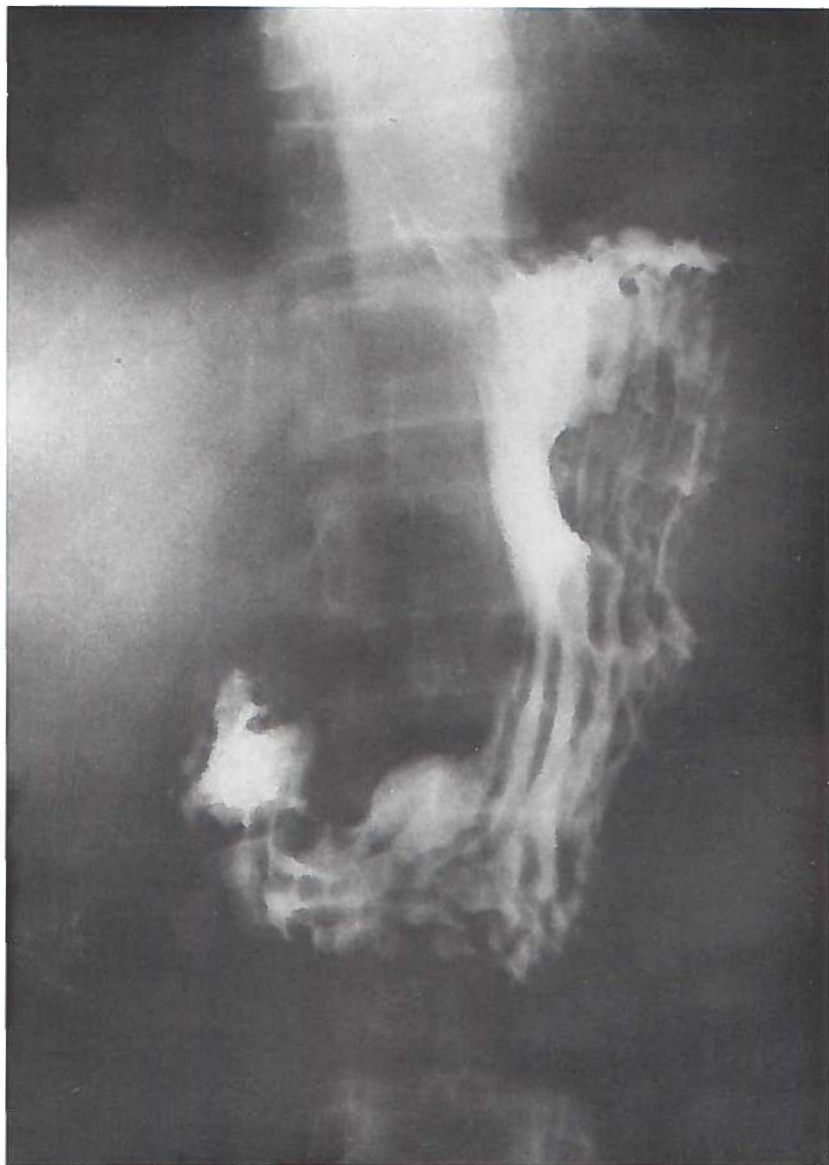
Bij deze diagnostiek kan men niet alle soorten tumoren over één kam scheren, daar bijvoorbeeld door velen de aortographie en ook de retroperitoneale insufflatie bij een phaeochromocytoom als te gevaarlijk worden beschouwd.

Bij zeer kleine kinderen zijn deze methoden bovendien niet goed uitvoerbaar.

De overzichtsfoto kan door het zichtbaar worden van verkalkingen, van verdringing van darm of door een homogene schaduw een belangrijke aanwijzing geven. Een dergelijke schaduw kan dan nog duidelijker geaccentueerd worden door middel van de tomographie. DE VRIES, MANDL et al. (1946) zijn, eigenlijk door schade wijs geworden, grote voorstanders van de tomographie. Bij een patient, die verdacht werd van een phaeochromocytoom waren aanvankelijk I.V.P. en tomographie zonder duidelijke aanwijzing gebleven. Een eerste operatie leverde geen tumor op, pas bij de tweede werd deze gevonden. Naderhand werden nog eens de tomogrammen bestudeerd, waarop toen duidelijk boven de rechter nier, op 13 cm van de rug, de tumor te zien was.

Het intraveneuze pyelogram wordt wel algemeen als een zeer belangrijk hulpmiddel voor de diagnostiek en de localisatie beschouwd. Ook bij onze patienten heeft dit in veel gevallen een duidelijke afwijking aangetoond, waarvan bij de therapie kon worden gebruik gemaakt. Bij de door ons behandelde patienten werd tijdens het vooronderzoek 28 maal een intra-





Afb. 4.

Vormverandering van de maag door een daarachter liggend phaeochromocytoom  
(pat. D. v. H.-K. H.M. 29.7.1964 (III-7))

veneus pyelogram gemaakt. Dit toonde 12 maal geen afwijking. Niettemin werden bij 4 dezer patienten respectievelijk een 490 milligram wegend phaeochromocytoma rechts (H. D., H.M. 4.2.56) (III-2), een 27 gram wegend phaeochromocytoma links (C. M. Z., H.M. 22.1.62) (III-5), een 588 gram zwaar schorscarcinoom (M. J. A., H. M. 9.4.59) (I-13) en een duidelijk vergrote rechter bijnier (A. M. K. R., H.M. 30.4.57) (I-5) verwijderd. Van de 8 overigen had één patiente het verwachte phaeochromocytoom in de thorax (J. W. B., H.M. 15.5.62), één een schorsadenoom van 7,3 gram links, terwijl bij 4 patienten hyperplastische bijnieren werden gevonden. Eén had dubbelzijdige phaeochromocytomen: Rechts 135 gr. Links 7 gr.

Bij 8 patienten was één der nieren min of meer duidelijk naar distaal verplaatst. Van hen hadden er 2 betrekkelijk kleine phaeochromocytomen. Bij een derde patient was de rechter nier bovendien duidelijk afgeplat door een phaeochromocytoom van 325 gram van de rechter bijnier (L. H. D., H.M. 22.12.1958) (III-4). De patiente met het uitzonderlijke carcinoom van de schors (links), dat oorzaak was geweest van „minerolocorticoid excess” had een tumor van 268 gram (H. H. D., H.M. 18.4.62) (II-7). Van de 4 overige patienten hadden twee een cyste, de beide anderen neuroblastomen. Een intraveneus pyelogram tenslotte toonde een afwijking in de onderpool van de rechter nier. Dit was een cyste en niet het veronderstelde phaeochromocytoom (W. S. d. V., H.M. 9.7.1963) (III-8).

Bepaald teleurstellend was onze ervaring dus eigenlijk alleen bij de patiente H. D., H.M. 24.2.56, (III-2), die bij een normaal i.v.p. een groot phaeochromocytoom herbergde en bij M. J. A. (H.M. 9.4.59) (I-13) waar een schorstumor bestond. Niettemin bleek toch wel het nut van deze eenvoudige methode. Vijf foto's toonden andere afwijkingen.

Ook het röntgencontrastonderzoek van het maagdarmkanaal kan waardevolle gegevens leveren. Niet zo zeer was dit van groot belang bij de patient B. G. R. (H.M. 21.4.1938) (VIII-1) met door een grote cyste sterk verdrongen colon ascendens en transversum, interessanter was de maagfoto van patiente D. v. H.-K (H.M. 29.7.1964) (III-7), waarop een uitsparing wees op het bestaan van een achter de maag liggende tumor op de plaats van de linker bijnier (afb. 4). Deze tumor bleek inderdaad een groot phaeochromocytoom te zijn.

Deaortographie begint in de diagnostiek van de bijnertumoren meer waarde te verkrijgen. Ten aanzien van het phaeochromocytoom geldt dit echter niet, daar dit onderzoek voor de betrokken patient een vrij groot risico betekent, een risico dat niet in overeenstemming is met de waarde van het resultaat.

Bij de door ons behandelde patienten werd dit onderzoek tweemaal uitgevoerd. Bij C. M. Z. (H. M. 22.1.1962) (III-5) kon daardoor de vaatrijke guldengrote tumor boven de linker nier (phaeochromocytoom) worden aangetoond. De patient heeft dit onderzoek goed doorstaan. De eerder genoemde patiente H. H. D. (H.M. 18.4.1962) (II-7) met hyperaldosteronisme door schorscarcinoom had een normaal aortogram, waarop de linker niervaten wel iets naar distaal schenen te zijn verplaatst. De tumor zat inderdaad links.

Het retroperitoneale pneumogram heeft al zeer lang een belangrijke plaats ingenomen bij de diagnostiek van de retroperitoneale tumoren, en dus ook in de bijniardiagnostiek. Ook hier moet voor het phaeochromocytoom een uitzondering worden gemaakt, daar het toch al bestaande risico bij deze patienten aanmerkelijk vergroot wordt.

Toch hebben van onze 9 patienten, die er van verdacht werden te lijden aan een phaeochromocytoom er 3 dit onderzoek ondergaan, waarbij er van één een flinke bloeddrukverhoging wordt vermeld. Bij 2 dezer patienten had dit onderzoek een positief resultaat in de vorm van een aangetoonde en bij operatie bevestigde bijniertumor. In het derde geval (H.D., H.M. 4.2.1956) (III-2) gaf de praesacrale luchtinsufflatie – met tomografie – geen duidelijke afwijkingen te zien. Toch werd hier een 250 gr. wegend phaeochromocytoom geëxstirpeerd!

In totaal werd bij 13 patienten de praesacrale lucht, zuurstof of CO<sub>2</sub> insufflatie toegepast, met de volgende resultaten:

J. v. d. S. (H.M. 13.1.1962) (I-8) CUSHING:

röntgenfoto: bijnieren niet aanwijsbaar; operatie: hyperplasie.

W. Z. (H.M. 27.11.1961) (I-7) CUSHING:

röntgenfoto l. en r.: forse bijnieren; operatie: hyperplasie.

E. K. H. (H.M. 27.4.1957) (I-4) CUSHING:

röntgenfoto: bijniercontouren niet duidelijk; operatie: hyperplasie.

W. T. K. (H.M. 21.11.1956) CUSHING:

röntgenfoto: tweemaal bijnieren niet aantoonbaar; operatie: hyperplasie.

M. J. A. (H.M. 9.4.1959) (I-13) CUSHING:

röntgenfoto: r. niet te beoordelen, l. duidelijke schaduw bijnier; operatie:

l. hypoplastische, r. zeer forse bijniertumor. Een verdachte schaduw links bleek de milt te zijn.

J. H. J. F. (H.M. 31.12.1955) (II-1) CONN:

röntgenfoto: mogelijk links grote bijnierschaduw; operatie: hyperplasie, zeer kloeke bijnieren l. en r.

A. M. K. R. (H.M. 30.4.1957) (I-5) CUSHING:

röntgenfoto: beiderzijds grote schaduwen; operatie: alleen hyperplasie r.  
H. S. B. (H.M. 21.6.1955) (I-2) CUSHING:

röntgenfoto: geen conclusie, operatie: l. (15 g) 2× zo groot als r.

A. K. J. (H.M. 24.6.63) (I-10) CUSHING:

röntgenfoto: r. lijkt klein, l. lijkt fors; operatie: r. atrofie, l. tumor.

F. B. (H.M. 24.6.1957) (III-3) phaeochromocytoom:

röntgenfoto: r. duidelijke driehoekige contour, l. niet te beoordelen;  
operatie: bijniere normaal, phaeochromocytoom mandarijngroot onder  
l. nier.

H. D. (H.M. 4.2.1956) (III-2) phaeochromocytoom:

röntgenfoto: misschien r. iets fors; operatie: r. tumor.

M. M.-U. (H.M. 15.3.1960) (II-5) CONN.:

röntgenfoto: afwijking links? operatie: hyperplasie links.

J. F. M. B.-B. (H.M. 6.12.1939) (III-1) phaeochromocytoom:

röntgenfoto: misschien tumor boven rechter nier?

operatie: citroengele tumor boven rechter nier.

Samengevat werd dus 13 keer in het vooronderzoek de praesacrale gasinsufflatie met tomographie uitgevoerd. In slechts 2 gevallen werd misschien de bijniertumor gezien, in één geval werd een zeer grote tumor niet gezien, en in 7 gevallen van hyperplasie werd weliswaar inderdaad geen tumor gezien, doch van de bijniere kon verder eigenlijk weinig worden gezegd. Het succes kan dus niet zeer groot worden genoemd. Er waren geen nadelige gevolgen.

Bij de bestudering van de literatuur over de retroperitoneale pneumographie (R.P.P.) blijkt, dat de meningen van verschillende schrijvers hierover zeer uiteenlopen. Van 30 te dezer zake geraadpleegde auteurs bleken er 11 het R.P.P. een waardevol diagnostisch middel te vinden, 6 achtten het heel nuttig, doch vaak onbetrouwbaar en gevaarlijk, terwijl 13 schrijvers vonden dat het eventuele voordeel niet kon opwegen tegen de nadelen. Het zou te ver voeren om deze meningen hier in extenso weer te geven, maar enkele uitspraken geven wel een indruk van de zeer verschillende opvattingen hierover.

RESINK en SLUIS (1952), die in 1952 de praesacrale luchtinsufflatiemethode van RUIZ RIVAS, in Nederland introduceerden, konden daarmee na enkele door hen aangebrachte wijzigingen wel bevredigende resultaten bereiken. De gebrekkige luchtverdeling na de éénmalige injectie hebben zij verbeterd door meerdere injecties te geven in verschillende houdingen; de storende invloed van darmgassen wisten zij voor een groot deel te ondervangen door toepassing van de planigraphie in voorachterwaartse

projectierichting. In tegenstelling met de, ook naar hun mening gevaarlijke, perirenale insufflatie, achten zij de praesacrale techniek ongevaarlijk.

VON EULER en STROM (1957) zagen met het R.P.P. 50 % goede resultaten, evenals HUME (1960), die daaraan echter toevoegt: „. . has been a popular method to localize the tumor, but it is not without some danger and may give completely misleading results”. BRADY en FLANDREAU (1958) zijn dezelfde mening toegedaan.

BOOMGAARD (1963) vindt het te gevaarlijk, evenals NUBOER (1951) die een dodelijke complicatie zag. Het gevaar geldt vooral voor patienten met phaeochromocytoom, minder voor lijdens aan niet-functionerende tumoren of voor patienten met het adrenogenitale syndroom door een tumor.

DUBOST (1962) adviseert wel het R.P.P., maar dan tegelijk met het I.V.P. Hij voegt daaraan echter toe: „Il faut avouer cependant que l'examen est assez décevant.”

LANDES et al. (1957) waren blijkbaar grote voorstanders, maar wilden toch beter georiënteerd zijn over de gevaren van het R. P. P. Zij deden navraag bij 1700 urologen met als resultaat: bij 12000 patienten 58 doden en 64 ernstige gevolgen. De mortaliteit en de morbiditeit waren als volgt: Praesacraal: 24 doden en 33 „unfatal air-embolism”.

Perirenaal: 34 doden en 31 „near fatal”.

Zij sommen een aantal voorzorgen op, waarvan de belangrijkste is: de patient direct op de linker zij leggen zodra men onraad bemerkt.

Ook FLINT (1962), die veel voordelen van de methode erkent en het gevaar niet groot vindt, adviseert toch, om, zodra men een gorgelend geluid hoort, de patient op de linkerzij te leggen. Hij heeft bemerkt dat patienten soms na pneumographie klagen over een drukgevoel achter het sternum tengevolge van emphysem. Men moet de patient dan plat op de rug laten liggen, opdat het gas niet in de cerebrale circulatie komt.

RANSOM et al. (1956) verzamelden gegevens over 8000 insufflaties. Er werden 53 doden vermeld, verdeeld in 21 na praesacrale en 32 na perirenale insufflatie.

Wat vooral het phaeochromocytoom betreft, merken LANCE et al. (1958) op over de aortographie en het R. P. P. dat deze methoden „introduce hazards, which are probably not justified by their results and which may be avoided by a well planned surgical approach”. „Here is, as yet, no diagnostic substitute for adequate exploration”.

De GRAEFF, MULLER en MOLENAAR (1959) achten de aortographie gevaarlijk bij het phaeochromocytoom; zij zijn echter voorstanders van het R.P.P.



DE GRAEFF en HORAK (1962) vonden bij hun, geheel Nederland betreffende onderzoek dienaangaande een gunstig resultaat van de toepassing van de praesacrale luchtinsufflatie voor de diagnostiek, nl. in 77 % een positief resultaat. Voor het I.V.P. was dit percentage 46.

Men moet echter wèl onderscheid maken tussen de verschillende technieken en vooral ten aanzien van het gebruikte gas. LANDES (1957) vindt zuurstof iets minder gevaarlijk dan lucht, maar het is niet veel beter oplosbaar en verdwijnt dus niet vlug. STAUFFER et al. (1956) breken daarom een lans voor koolzuur dat volkomen ongevaarlijk is, daar het 20 maal zo oplosbaar is als lucht. Het is zelfs bruikbaar voor angiographie.

Ook MOORE en BRASELTON (1940) bevalen koolzuur aan, mits volkomen zuiver. Zij constateerden dat lucht bij grotere doses dan  $\frac{1}{2}$  cc per kg lich. gewicht al een dodelijke embolie kan geven.

Een fraaie methode voor CO<sub>2</sub> insufflatie is de praesacrale techniek met behulp van door 2 naalden ingevoerde polytheenslangetjes. De foto's worden genomen na inspuiting bij de rechtop zittende patient. Men kan dan, al naar gelang de noodzaak, meer of vaker inspuiten en foto's maken (LANDES en RAMSON 1957).

SCOTT et al. (1965) kregen bij het onderzoek van 4 patienten met phaeochromocytomen 3 goede resultaten met het gebruik van N<sub>2</sub>O.

## *Hoofdstuk XVII*

### PRAEOPERATIEVE BEHANDELING

#### PRIMAIR ALDOSTERONISME

In de eerste plaats moet gezorgd worden voor een normale electrolyten-spiegel in het bloed, hetgeen voornamelijk neerkomt op een bestrijding van de hypokaliaemie en van de hypernatraemie. Enkele dagen voor de operatie zal dus K moeten worden gegeven, waarvoor gewoonlijk ongeveer 3-6 g KCl daags wordt gebruikt. Tevens moet het dieet weinig Na bevatten.

Daar van te voren niet te zeggen is of een unilaterale of een bilaterale – al of niet totale – adrenalectomie zal plaats hebben, moet gerekend worden op een per- en post-operatieve schorshypofunctie. Derhalve wordt prae-operatief cortison-acetaat intramusculair gegeven, 2 maal 100 mg gedurende de dag vóór de operatie.

Ook is het mogelijk met een aldosteron-antagonist als spiro lacton of aldacton A (25-50 mg iedere 6 uur) de electrolytenwaarden tijdelijk te normaliseren.

#### HET SYNDROOM VAN CUSHING

Hier geldt de praeoperatieve zorg het voorkomen van een zgn ADDISONSE crise, d.i. van een acute hypofunctie ten gevolge van een eventuele totale adrenalectomie of tengevolge van het manipuleren aan de bijniere. Daar in het geval corticoïde hyperfunctie het organisme is ingesteld op een te hoge bloedspiegel van corticosteroiden, zal bij de voorbehandeling voor operatie wegens het syndroom van CUSHING meer corticosteroid moeten worden gegeven dan bij andere indicaties. Begonnen wordt 1 dag voor de operatie met 2× daags 100 mg cortisonacetaat intramusculair. Op de operatiedag zelf wordt dit soms verhoogd tot 3× daags 100 mg.

Deze patienten lijden soms ook aan hypokaliaemie. Het kan derhalve nodig zijn ook hier praeoperatief KCl toe te dienen.

## HET ADRENOGENITALE SYNDROOM

Bij het zuivere adrenogenitale syndroom tengevolge van bijnier tumor is in het algemeen de glucocorticoïde functie normaal. Praeoperatief heeft dus geen cortisol te worden gegeven. Tijdens de operatie zal dit afhangen van de situatie, maar waar het gewoonlijk een unilaterale adrenalectomie zal betreffen, is ook dan cortisoltoediening niet aangewezen.

## PHAECHROMOCYTOM

De operatieve behandeling van de patient met phaeochromocytoom betekent dikwijls exploratie van beide bijnieren, en bijna altijd op zijn minst een unilaterale adrenalectomie. De dosering van het corticosteronacetaat is hier over het algemeen op de dag voor de operatie 100 mg om de 8 of 12 uur, bedoeld dus als prophylactische substitutie voor de tijdelijk verminderde productie van endogeen cortisol.

Ter voorkoming van de gevaarlijke tensiestijgingen tijdens de operatie en ook van de hypotensie na verwijdering van de tumor wordt door enkelen getracht praeoperatief reeds de bloeddruk te stabiliseren door het geven van adrenolytica als regitine of dibenamine. De dosering daarvan wordt dan juist zo gehouden, dat palpatie van de tumor nog wel een merkbare stijging geeft om aldus dit belangrijke hulpmiddel bij het zoeken naar een eventueel extra-adrenaal phaeochromocytoom niet te missen (GOLDFIEN 1963).

Interessant is de bevinding, dat enige tijd na deze praeoperatieve behandeling met adrenolytica de haematocriet blijkt te dalen, vermoedelijk door de vergroting van het vaatbed (BRUNJES et al. 1960). Patienten met een phaeochromocytoom hebben door de voortdurende contractie van de vasculaire ruimte een relative hypovolaemie, die na de operatie manifest wordt. Deze hypovolaemie kan praeoperatief worden hersteld door het geven van bloedtransfusies, doch beter door tijdig het vaatbed te normaliseren met behulp van adrenolytica (GOLDFIEN 1963).

## DE ANAESTHESIE

Behalve de reeds genoemde praeparatieve maatregelen biedt de anaesthesie voor aandoeningen van de schors geen bijzondere problemen. Het grootste gevaar is de Addisonse crise, die door genoemde maatregelen kan worden voorkomen en die behandeld moet worden met intraveneuze toediening van corticosteroiden. Het meest geschikt hiervoor is het goed oplosbare en dus injecteerbare hydrocortisonhemisuccinaat (100 mg) of het prednison (20 mg), dat langzamer geïnactiveerd wordt en dat geen zoutretinerende werking heeft.

Ook is het voor de anaesthesist van belang er aan te denken, dat een patient met het syndroom van CUSHING dikwijls lijdt aan osteoporose, hetgeen door sommigen een bezwaar wordt geacht tegen zijligging en tegen draaien op de operatietafel tijdens de narcose.

Meer speciale zorg van de anaesthesist vragen patienten met phaeochromocytoom. Hierover zeggen APGAR en PAPPER (1951): „The greatest pitfall in anaesthetic management is the development of anoxia, which stimulates secretion of the adrenal medulla even more than the abnormal situation already present”.

Tijdens de anaesthesie prikkelt bovendien iedere hypoventilatie dus zowel CO<sub>2</sub> retentie als hypoxie, het phaeochromocytoom direct tot een duidelijke overproductie van (nor) adrenaline.

Cyclopropaan versterkt als zodanig reeds de noradrenaline-productie, het maakt bovendien myocard en periphere vaten meer gevoelig voor het noradrenaline.

Ether geeft niet deze myocard sensibilisatie, doch prikkelt wel de tumor tot meerdere productie en afscheiding.

Halothane doet dit laatste weer niet, het maakt juist de periphere vaten minder doch het myocard meer gevoelig voor noradrenaline.

Daar de sensibiliserende invloed van deze narcotica op myocard en vaten door atropine, tengevolge van vagus-depressie wordt versterkt, ontraden velen het gebruik daarvan bij de praemedicatie (MULLER en DE GRAEFF, 1960).

Behalve voor anoxie zijn deze patienten bijzonder gevoelig voor iedere extra belasting van de circulatie. Zo moet ook om deze reden bijvoorbeeld het draaien op de operatietafel tijdens de narcose vermeden worden.

Als spierverslappend middel zou succinylcholine de voorkeur verdienen boven curare, daar dit histamine-achtige eigenschappen heeft (MULLER et al. 1960). CHUTE et al. (1949) zien dan ook als één der voordelen van de thoraco-abdominale operatie dat daarbij een mindere mate van spier-verslapping nodig is.

Gedurende de operatie is het noodzakelijk de systolische bloeddruk vrijwel voortdurend te controleren, daar deze zowel zeer gevaarlijke stijging als daling kan vertonen. Een intra-arterieel aangesloten manometer is daarvoor de meest geschikte methode, eventueel met kymographische registratie.

Stijgen van de bloeddruk tot gevaarlijke hoogte treedt op wanneer op het phaeochromocytoom enige druk wordt uitgeoefend, hetgeen uiteraard bij de exstirpatie vrijwel niet te vermijden is. CRILE sprak daarom van „Stealing the adrenal”, terwijl SCOTT (1965) aandringt op zeer voorzichtige manipulatie van het phaeochromocytoom: „... so that the patient is literally dissected away from the tumor, rather than otherwise”.

Van voordeel kan echter deze gevoeligheid van de gezochte tumor zijn wanneer de plaats daarvan tevoren onbekend is. Wanneer tijdens het exploreren van het operatiegebied plotseling een bloeddrukstijging wordt waargenomen kan dit vrij zeker betekenen dat de onderzoekende hand de tumor heeft geraakt.

In geval van sterke stijging zal regitine moeten worden ingespoten, in geval echter van duidelijke tensiedaling is meestal het geven van nor-adrenaline aangewezen.

RIDDELL et al. (1963) noemen een tensiedaling tijdens deze operatie dan ook één der meest ernstige, en soms lethale, complicaties daarvan. Ook zij adviseren noradrenaline, tenzij een bloeding gedurende de operatie de oorzaak van deze daling is.

Als eveneens ernstige complicaties tijdens de periode van anaesthesie noemen zij arrhythmie, tachycardie en boezemfibrilleren, tengevolge van de invloed van adrenaline en noradrenaline op hart en vaten. Voor deze gevallen hebben zij in de toediening van dichloro-isoproterenol-hydrochloride een zeer effectieve therapie gevonden. Dit geneesmiddel zou het myocord enigszins beschermen tegen de invloeden van de catecholaminen.

Betrof dit de hypotensie die gedurende de operatie en ook voor het verwijderen van het phaeochromocytoom wel eens wordt gezien, meer

constant is het voorkomen van hypotensie direct of korte tijd nadat de tumor verwijderd is.

Over de oorzaak en dus over de behandeling van deze 'postresectie-shock' bestaan verschillende opvattingen en wel zodanig, dat de daarop gebaseerde wijzen van behandeling vrijwel lijnrecht tegenover elkaar staan.

In het algemeen staat men op het standpunt dat na de tumor-exstirpatie plotseling de hoeveelheid catecholaminen in het bloed daalt. De therapie zou dan ook moeten zijn het inspuiten van noradrenaline, althans van vasopressorstoffen.

Reeds in 1950 echter hebben BARTELS en CATTELL een geheel ander inzicht hieromtrent verkondigd. Zij menen dat de hypotensie na resectie ten onrechte is toegeschreven aan een (nor)adrenaline deficiëntie. Het zou juist de overmaat van noradrenaline zijn, die zulk een perifere vaatweerstand geeft, dat linker hartdecompensatie het gevolg is. Toediening van noradrenaline zou dan juist deze toestand moeten verergeren en dit wordt dan ook door hen ontraden. Zij adviseren het geven van adrenolytica als benzodioxan en dibenamine.

VAN SCHIE (1957) meent dat BARTELS en CATTELL bedoelen een tensiedaling vóór het verwijderen van de tumor. Genoemde auteurs schrijven echter duidelijk: „Surgical shock is not an important factor and a lowering of the bloodpressure, *particularly after removal of the tumor*, may be guarded against solely by lowering the head in the Trendelenburg-position. Actually death may result from a vigorous attempt to treat this condition as shock, with intravenous blood and cortisone-acetate, by adding to the burden of the heart in beginning failure.”

Eigenlijk was reeds voor de publicatie van BARTELS en CATTELL op het probleem gewezen door GRIMSON et al. (1949), die de hoge mortaliteit van de operatie wegens phaeochromocytoom, zoals die toen werd gevonden door HATCH et al. (cit. GRIMSON) meenden te moeten toeschrijven aan een adrenaline-intoxicatie, zodat injectie van nog meer adrenaline of de bloeddruk nog meer zou doen toenemen of zou doen dalen, beide met ernstige gevolgen voor de patient en in het laatste geval, de daling, vermoedelijk door decompensatio cordis. Zij hebben dan ook, met succes, getracht deze intoxicatie te voorkomen door gedurende de operatie en ook reeds praecooperatief, dibenamine te geven. Aldus wisten zij de bloeddruk voortdurend op een normaal niveau te houden, zowel tijdens manipulatie aan de tumor als na verwijdering daarvan.

Veel minder fortuinlijk waren echter LITMAN en STATE (1949) met dezelfde techniek. Zij zagen inderdaad ook geen stijging van de bloeddruk

tijdens het betasten en vrijprepareren van de tumor, doch de postresectie-shock werd niet voorkomen. Intraveneuze injectie van adrenaline en van corticosteroiden gevolgd door bloedtransfusie en toediening van noradrenaline hadden geen succes. Het patientje, een 11-jarig meisje, overleed. Zij concludeerden later dan ook over het toen nieuwe dibenamine: „The drug was found useful in reducing the hypertension but its preoperative use was apparently ill-advised”. Zij wijzen op de raad van BURRAGE en HALSTED (1948 cit. LITMAN et al. 1949) om de vena suprarenalis telkens even af te klemmen, dus de adrenaline-uitscheiding in het bloed a.h.w. geleidelijk te verminderen, totdat de tensie genormaliseerd is, om pas dan de vena te ligeren. LITNAM et al. menen dat dit in de praktijk dikwijls moeilijk zal zijn, ook al omdat er soms meer dan één vene is. WILLIAMS (1962) acht een voorzichtig afklemmen van de vena ook van voordeel. Om de plotselinge tensiedaling na exstirpatie van de tumor te voorkomen raadt hij aan de regitinetoeediening geheel te stoppen voordat de bloedtoevoer naar de tumor wordt afgebonden. En wat betreft de vena: „Clamping the adrenal vein carefully before removing the tumor helps to steady the bloodpressure”. Het komt mij voor dat dit altijd een voorzichtige procedure moet zijn.

Ook HARDY et al. (1962) kunnen nog niet met zekerheid een standpunt innemen in dit vraagstuk over de oorzaak en de juiste therapie van de postresectieshock. Ten aanzien van de theorie die de linker-hartdecompensatie stelt als oorzaak voor de shock en die te vergelijken is met de acute adrenaline-vergiftiging, menen zij dat deze wel verantwoordelijk kan zijn voor de hypotensie die soms tijdens de operatie en vóór de exstirpatie voorkomt. Wat betreft de postresectie-hypotensie, die uren tot dagen kan duren, voelen zij meer voor de theorie van de perifere vaatcollaps. Deze theorie houdt in dat de perifere arteriën en arteriolen, die zijn ingesteld op grote hoeveelheden catecholaminen, niet in staat zijn hun tonus te behouden wanneer plotseling die overvloedige productie van pressorstoffen ophoudt. Deze toestand is echter meestal tijdelijk, zodat postoperatief geleidelijk de toediening van noradrenaline verminderd en gestaakt kan worden.

Bij de door ons geopereerde patienten trad bijna altijd een duidelijke hypotensie op na verwijdering van het phaeochromocytoom. In alle gevallen werd hierop na een noradrenaline-injectie goed gereageerd.

Dit neemt niet weg dat BARTELS en CATTELL (1950), aanhangers dus van de hart-decompensatie-theorie ook succes hadden met de adrenolytische therapie, evenals GRIMSON et al. (1949).

Misschien is het zo, dat de overmatige hoeveelheid noradrenaline de

arteriolen heeft gecontraheerd en zodoende de bloeddruk op peil houdt. Valt nu veel noradrenaline weg, dan dilateren de arteriolen, de veneuze kant (van het arteriolen-venulen-systeem) blijft echter gecontraheerd (LILLEHEI et al. 1965), zodat bloed stagneert of wel in de periferie gesequestreerd wordt. Het circulerend bloedvolume vermindert, de tensie daalt. Dit effect kan op twee wijzen worden teniet gedaan: door de arteriolen-dilatatie te redresseren (met noradrenaline) of door de venen-contractie op te heffen (door dibenamine e.d.). Intussen moet het dan goed zijn cerebrale anoxie te voorkomen door de ligging van TRENDLENBURG en hypovolaemie (tengevolge van de vasodilatatie) door bloedtransfusie. BRUNJES et al. (1960) beschreven het gunstige effect van een ruime bloedtransfusie, dus meer dan er verloren is, op de postoperatieve shock. Misschien is ook het isoproterenol in deze gevallen van postresectie-hypotensie en van postoperatieve shock een ideaal middel, daar het zowel de hartactie verbetert als tot vasodilatatie leidt (McLEAN et al. 1965).



## DE POSTOPERATIEVE BEHANDELING

Behalve de gebruikelijke postoperatieve zorg en bewaking zijn na operatieve ingrepen aan één of beide bijniereen enkele bijzondere maatregelen vereist.

Daarbij moet onderscheid worden gemaakt naar de aard van en de indicatie tot de verrichte operatie. Na operaties, uitgevoerd wegens andere dan bijnierpathologie behoeft als extramaatregel postoperatief alleen de verder eventueel noodzakelijke substitutie-therapie te worden ingesteld.

Als algemene maatregel geldt daarbij, dat de dosis bij bijzondere toestanden als infectie, koorts, trauma e.d. moet worden verhoogd.

Wat deze substitutie betreft moet natuurlijk gewaakt worden zo wel tegen overdosering, met verschijnselen als oedeem, hypertonie en hoofdpijn, als tegen onderdosering: zwakte, moeheid, pigmentaties, amenorrhoe, hypotonie, misselijkheid, braken, diarrhoe en de symptomen van Addisonse crise.

Bij optreden van dit laatste symptomencomplex is verhoging van de dosis noodzakelijk. Volgt geen verbetering, dan is een andere oorzaak b.v. bloeding of acuut zoutgebrek, aan dit postoperatieve ziektebeeld schuldig.

Zoals na iedere operatie is dus vooral na adrenalectomie de controle van de electrolytengehaltes van het bloed van groot belang.

Het wegvallen van de cortisol geeft klinisch de verschijnselen van moeheid, slapte, gebrek aan eetlust en koorts zonder aanwijsbare oorzaak. Behalve meer cortisol dient dan intraveneus NaCl te worden gegeven en zo nodig een zoutretinerend medicament (DOCA).

Treden de verschijnselen geleidelijk op na cortisol-deficiëntie, dan spreekt men van „the cortisol withdrawal syndrome”.

Ook na unilaterale of subtotale adrenalectomie is substitutie nodig. Betrof het de exstirpatie van één bijnier met een functionerend adenoom, dan is de resterende bijnier meestal tijdelijk atrophisch, zodat tijdens het herstel de substitutietherapie geleidelijk verminderd en tenslotte gestaakt kan worden.

De substitutie betreft alleen de schorshormonen en dan vooral de glucocorticoiden.

Het mineraal corticoid, het aldosteron dus, behoeft na adrenalectomie niet te worden vervangen, daar de hoge dosis cortisol voldoende mineraal-corticoid effect heeft in de postoperatieve periode. De normale substitutiedosis cortisol heeft dit niet. Daarom zal naderhand, wanneer de resterende bijnierfunctie onvoldoende is, wel toevoeging van DOCA nodig zijn.

Was de adrenalectomie geschied wegens primair aldosteronisme tengevolge van een adenoom, dan treedt hypoaldosteronisme op doordat de aldosteronsecretie van de andere bijnier tijdelijk te laag is. De serum-K-spiegel, die aanvankelijk laag was, zal dan te hoog worden. Men kan dit het beste ondervangen door extra zout te geven. Soms is dit gedurende enige maanden nodig.

De functie van het bijniermerg wordt na totale adrenalectomie voldoende overgenomen door de sympathische ganglia en andere chromaffine organen, die ook adrennargische hormonen afscheiden.

## ADRENALECTOMIE OP ANDERE INDICATIE DAN BIJNIERPATHOLOGIE

Voor een aantal aandoeningen geldt of gold de adrenalectomie als een goede therapie.

Dit zijn: het mammacarcinoom, het prostaat-carcinoom, maligne hypertensie en ascites bij levercirrhose.

Wat betreft de beide eerste aandoeningen wordt deze indicatie in de chirurgische kliniek te Groningen niet meer gesteld. Indien gewenst, is chemische adrenalectomie mogelijk door het geven van suppressieve doses prednison, die de ACTH productie en daarmee de bijnier-productie van androgenen en oestrogenen onderdrukt.

Niettemin wordt door velen de adrenalectomie vooral bij metastasering van het mammacarcinoom nog wel aangeraden.

GALANTE et al. (1954) wisten de in de bijnierschors gevormde androgenen en oestrogenen op andere manier uit te schakelen. Door BISKIND (cit. GALANTE) was aangetoond dat deze hormonen door de lever onwerkzaam worden gemaakt. GALANTE anastomoseerde nu de vena suprarenalis – of – als deze te klein was, de vena renalis, met de vena portae, zodat ook de bijnierschorshormonen direct de lever moesten passeren.

ECKERT (1960) ried aan de schorssubstitutie na adrenalectomie wegens mamma- of prostaatcarcinoom zo laag mogelijk te houden omdat hij meende, dat uit het cortisol weer metaboliëten ontstaan, die zelf weer enige androgene of oestrogene werking hebben.

De adrenalectomie werd in onze kliniek slechts tweemaal uitgevoerd wegens prostaatcarcinoom, waarvan één met een gunstig resultaat (STENGER 1958). Mammacarcinoom werd door ons niet met adrenalectomie behandeld.

Vaatafwijkingen, zoals de ziekte van BUERGER en perifere atherosclerose zouden zeer gunstig reageren op adrenalectomie, vooral in combinatie met sympathectomie (RINALDA 1964). Sympathectomie alleen zou het weefsel sensibiliseren voor de invloed van noradrenaline. Daarom is

volgens genoemde auteur het elimineren van merg van belang.

Eén patient onderging in onze kliniek een unilaterale adrenalectomie wegens een vaatlijden, echter zonder resultaat. Dit hoeft niet te verwonderen, daar een eventueel resultaat slechts kan worden verwacht bij totale verwijdering van beide bijniereën en daar zelfs na totale adrenalectomie nog niet eens een tekort aan catecholaminen behoeft op te treden.

Van de adrenalectomie bij ascites hebben BARONOFSKY en CARTER (1960) een gunstig effect bericht bij twee patienten met levercirrhose. Door de levercirrhose ontstaat via een hypoproteïneämie een verminderde intravasculaire vochthoeveelheid. Dit is aanleiding tot een versterkte aldosteronproductie. Bovendien wordt door de beschadigde lever minder aldosteron afgebroken. Dit secundaire aldosteronisme leidt tot Na- en waterretentie, waardoor de ascites weer toeneemt. En zo voort. Deze circulus vitiosus kan worden doorbroken door de aldosteronleverancier uit te schakelen. Dit bereikt men met de totale bilaterale adrenalectomie gevolgd door substitutie met een lage dosis cortisol.

Door het beschikbaar komen van aldosteron-antagonisten is deze indicatie weer wat op de achtergrond geraakt.

## TECHNIEK VAN DE ADRENALECTOMIE

Een standaard-procedure is voor de techniek der bijnierexstirpatie niet aan te geven, daar deze afhangt van allerlei factoren zoals de indicatie, eventuele kans op maligniteit, de grootte van de tumor, de aard van de tumor, de habitus van de patient: al of niet adipeus of gespierd.

In beginsel bestaan er twee methoden: de transperitoneale en de retroperitoneale, die beide op verschillende wijzen kunnen worden uitgevoerd.

De retroperitoneale toegang kan zijn lumbaal, lumbodorsaal of dorsaal (paravertebraal).

Wanneer het gaat om de exstirpatie van een normale of matig vergrote bijnier of om een bijnier met een niet al te groot adenoom, gesteld dat dit praecoperatief bekend is – dan is het logisch de kortste weg te kiezen en dat is een retroperitoneale toegang. Ook zal dit het geval zijn bij zeer vetrijke patienten om zodoende moeilijkheden door het vele intraperitoneale vet te vermijden. De bijnieren liggen hoog tegen de achterste buikwand ongeveer ter hoogte van en tegen de costovertebrale verbindingen van de 11de en 12de rib.

Bij de lumbale, posterolaterale of dorsale (paravertebrale) incisie worden na doorsnijding van de mm. latissimus dorsi en serratus posterior de 12de en 11de rib gerececeerd. Met enige zorg gelukt dit zonder de pleuraholte te openen. Men ziet dan de omslagplooï van de pleura waar deze overgaat van pleura diaphragmatica in pleura parietalis.

Deze omslagplooï, waarin de virtuele ruimte van de sinus phrenicocostalis zich bevindt, kan naar craniaal worden geschoven zodat de rand van het diaphragma zichtbaar wordt. Het diaphragma wordt langs de laterale rand geïncideerd, de retroperitoneale ruimte is dan geopend.

De eerstvolgende laag is de fascia lumbodorsalis of zoals deze fascie hier reeds moet worden genoemd, de fascia retrorenalis, het achterste blad van de fascia renalis (GEROTA), die nier en bijnier omhult.

Links moet in het perirenale vet de vena renalis worden opgezocht en

vandaar de vena suprarenalis, die de weg wijst naar de bijnier. Bij magere patiënten is het dikwijls mogelijk de bijnier te vinden zonder eerst de venen op te zoeken.

Rechts is de situatie enigszins anders, daar hier de bijnier voor een deel achter de vena cava ligt en soms daarmee nogal stevig is verbonden door bindweefsel en door de korte vena suprarenalis.

Bij niet al te grote benigne tumoren is het meestal niet moeilijk, na ligatuur van de vena suprarenalis, de bijnier te exstirperen.

De beschreven techniek kan worden uitgevoerd met de patient in zijligging of in buikligging. De buikligging heeft het grote voordeel, waarop reeds door YOUNG (1936) werd gewezen, dat beide bijnieren in één operatietempo via de retroperitoneale weg kunnen worden geëxploreerd of verwijderd.

De abdominale, transperitoneale operatie kan worden begonnen met een dwarse, een mediane overlangse of met een schuine snede.

De schuine snede is in de kliniek niet toegepast. JOHNSTONE (1964) beschrijft deze als gaande van de linker ribboog evenwijdig aan de rechter ribboog naar distaal tot de rechter flank. Het komt mij voor, dat door deze toegang de exploratie van de rechter bijnier veel moeite zal kosten. De incisie ligt vrij ver van de ribboog – de rechter bijnier ligt zeer hoog onder het diaphragma.

De linker bijnier kan transperitoneaal op verschillende manieren worden vrijgelegd: door het ligamentum hepatogastricum, door het ligamentum gastrocolicum, door insnijding van het parietale peritoneum lateraal van de milt en tenslotte door het mesocolon transversum. De toegang door het ligamentum hepatogastricum met doorsnijding van de a. en v. gastrica sinistra en naar caudaal houden van de maag heeft weinig toepassing gevonden.

Meer algemeen maakt men gebruik van de weg door of onder het ligamentum gastrocolicum, eventueel door dit eerst van het colon los te maken. De ligamenta splenocolica en phrenicocolica worden doorgesneden, zodat het colon naar distaal kan worden gehouden. Het achterste peritoneum ligt dan vrij met daaronder de fascia renalis. Peritoneum en fascia worden in de lengterichting geïncideerd, zodat na openen van de perirenale vetkapsel de linker nier zichtbaar wordt. Even craniaal daarvan vindt men de pancreasstaart. Door deze vrij te prepareren en naar craniaal te houden komt de linker bijnier in het operatieterrein.

BRADY et al. (1958) hebben als een vereenvoudiging van deze techniek de weg aangegeven door het mesocolon. Dit wordt dan geopend tussen de

a. colica media en de a. colica sinistra, dicht langs het laatstgenoemde vat. Daarbij moet worden rekening gehouden met de nabijheid van de vena mesenterica inferior, die gemakkelijk gelaedeerd kan worden. Er zijn dan ook wel bezwaren geopperd tegen deze, reeds eerder door WALDEYER (cit. HENSCHEN, 1906) beschreven techniek. HENSCHEN vond dit: „Ein Weg, der von den Chirurgen, schon wegen der eminenten Gefahr einer Verletzung der Mesocolongefäße, nicht eingeschlagen werden darf.”

Ik ben het daarmee niet eens, daar wij bij 6 aldus behandelde patienten wat dit betreft geen moeilijkheden hebben ondervonden.

Na het doorsnijden van het mesocolon transversum, iets craniaal van de a. colica sinistra, ziet men de pancreasstaart, die het distale deel van de bijnier bedekt. Het pancreas moet dus worden opgelicht of althans naar distaal of craniaal worden gehouden om de fascia van GEROTA te bereiken. Het lijkt logisch de over de onderkant van de bijnier liggende pancreasstaart iets verder naar distaal te verplaatsen (BOWERS, 1953). In de praktijk blijkt het echter gemakkelijker het pancreas naar craniaal te houden of om het naar voren en mediaal iets om te rollen (BRUNING cit. KUYER, 1960). De distaalwaartse verplaatsing van het pancreas wordt belemmerd door de langs de bovenzijde en enigszins naar craniaal verlopende a. en v. lienalis.

Het pancreas wordt dus naar craniaal en mediaal gehouden, de fascia van GEROTA wordt geopend. Houdt men nu de nier iets naar distaal, dan wordt de linker bijnier goed zichtbaar, tenzij deze nog verborgen ligt in veel vet. De arteria suprarenalis is dan ook hier een goede geleider. Bij het zoeken naar de linker bijnier vergete men niet, dat deze niet zozeer op de bovenpool van de linker nier ligt, doch vooral tegen de mediale vlakke van de nier, vaak tot aan de vaatsteel toe.

De rondom in de schors indringende kleine arteriën kunnen meestal stomp worden gekliefd, de vena suprarenalis moet echter nauwkeurig onderbonden worden. Gewoonlijk is er één min of meer forse vena, doch anatomische variaties zijn niet zeldzaam. De vena phrenica inferior kan uitmonden in de vena suprarenalis voordat deze in de vena renalis komt. Beide moeten dan worden geligeerd.

Bij subtotale resectie laat men een met de vena verbonden deel achter, waarbij dan de vena intact moet blijven. ELLISON (1960) vindt de rechter bijnier de meest geschikte voor subtotale resectie, omdat de totale exstirpatie daarvan iets moeilijker zou zijn. Anderen (BOWERS en KNOX (1953)) prefereren de linker omdat hier de anatomie van de vena meer constant is.

Een andere intraperitoneale toegang is beschreven door AIRD en HELMAN

(1955) en door McKEOWN et al. (1956). Na insnijden van het achterste peritoneum lateraal van de milt, wordt deze met het pancreas naar mediaal verplaatst, waardoor de linker bijnier fraai zichtbaar wordt. Is de linker bijnier beoordeeld, dan wordt de rechter bijnier op later te beschrijven wijze geëxploreerd. Soms laat het zich aanzien, dat de exstirpatie daarvan door de anatomische verhoudingen, moeilijk zal zijn. AIRD en HELMAN en ook ESCAMILLA (1952) achten het dan beter de buik te sluiten en de rechter bijnier via een posterolaterale snede te verwijderen. J. B. GRAHAM (1951), voorstander van de lumbale operatie, vindt ook een preliminaire laparotomie en exploratie soms nuttig om daarna de eigenlijke exstirpatie langs lumbale weg uit te voeren. AIRD en HELMAN vinden dit zelfs beter dan beide bijnieren van dorsaal uit, in één zitting te onderzoeken of te verwijderen. Zij vinden deze operatie: „by two separate incisions awkward and dissatisfying”. Wij zullen later zien, dat deze mening door velen niet wordt gedeeld.

Voor de benadering van de rechter bijnier langs abdominale weg is niet veel variatie in techniek mogelijk.

De grote moeilijkheid is hier de zeer korte vena suprarenalis die aan de achterzijde in de vena cava uitmondt en het feit, dat de rechter bijnier gedeeltelijk achter de vena cava ligt. Deze moet dus goed worden vrijgemaakt en naar mediaal worden omgerold.

Het kan voorkomen, dat de vena suprarenalis draineert in de meest distale vena hepatica, waarna deze in de vena cava komt (JOHNSTONE, 1964). Hier is dus een goede orientatie wel dringend noodzakelijk.

De rechter bijnier wordt zichtbaar gemaakt door het peritoneum in te snijden langs de onderrand van de rechter leverkwab, langs het lig. hepatoduodenale en langs het duodenum. Dit wordt gemobiliseerd zodat het naar mediaal kan worden gehouden. Door de lever naar lateraal en het lig. hepatoduodenale naar craniaal te houden wordt het perirenale vet boven de rechter nier zichtbaar. Hierin moet dan de bijnier worden opgezocht. Het is voor een betere bewegelijkheid van de rechter leverkwab soms noodzakelijk het lig. falciforme in te knippen.

Soms is het gemakkelijker eerst langs de vena cava de inmonding van de vena suprarenalis op te zoeken. De relatie van de bijnier met de vena cava kan aanleiding zijn tot grote moeilijkheden. NISSEN (1949) was eens door sterke vergroeiing van een bijniertumor met de vena cava genoodzaakt een deel van de wand daarvan mee te reseceren.

Bij één onzer patienten (H. S. B. H.M. 21-6-1955) (I-2) moest een ontstaan defect in de vena cava worden gehecht (EERLAND). Ook FRANKS-



SON en HELLSTROM (1956) hadden een dergelijke ervaring. Dikwijls kan men echter volstaan met tamponade.

In onze kliniek werd de transperitoneale toegang, bijna altijd door een dwarse bovenbuiksneede, toegepast bij alle 8 patienten met een abdominaal phaeochromocytoom, bij 9 patienten met het syndroom van CUSHING, bij 3 patienten met primair aldosteronisme, 3 met neuroblastoom en bij 1 patient met cyste.

De retroperitoneale benadering hetzij lumbaal, hetzij dorsaal of thoraco-abdominaal, werd gebruikt in alle andere gevallen: 5 patienten met het syndroom van CUSHING, waarvan 4 dubbelzijdige werden geopereerd. Van deze laatsten had één patient eerder een transperitoneale adrenalectomie

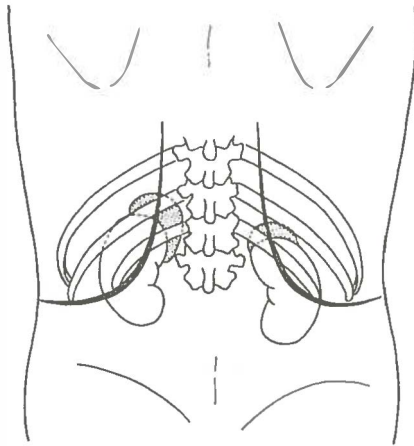


Fig. 5

Incisies bij de bilaterale operatie in 1 tempo

ondergaan. Verder werden volgens de retroperitoneale techniek geopereerd 3 patienten met niet-functionerende cysten, 1 patient met een vaatlijden en 3 patienten met primair aldosteronisme.

Bilateraal in 1 tempo geschiedde de dorsale (paravertebrale) operatie bij 2 patienten met het syndroom van CUSHING en bij 1 patient met primair aldosteronisme (fig. 5).

Zeer grote bijnier tumoren zijn volgens de beschreven methoden niet goed intact te exstirperen. Vooral geldt dit voor het phaeochromocytoom, dat tijdens de operatie zo min mogelijk aangeraakt moet worden.

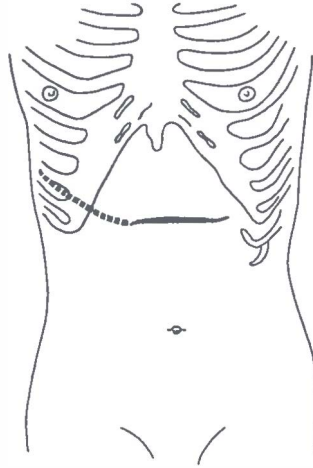


Fig. 6

Incisie voor abdominale exploratie en aansluitende thoracotomie

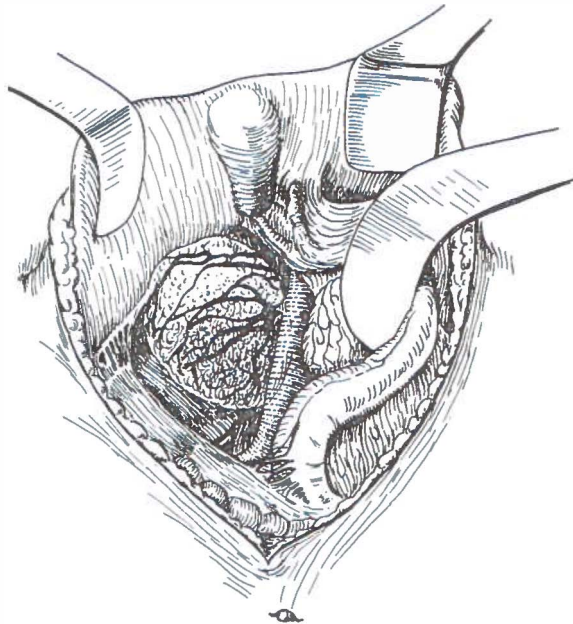


Fig. 7

Abdominothoracale exploratie (phaeochromocytoom rechts)  
(naar SCOTT et al. Surg. Gyn. Obst. 1965)

Onder deze omstandigheden is een ruimere toegang noodzakelijk. MUL-  
LER en DE GRAEFF (1960) geven dan de voorkeur aan een lage thora-  
colaparotomie, waardoor althans één thoraxhelft en vrijwel de gehele  
buikholte kunnen worden onderzocht (fig. 6). Abdominale exploratie,  
zo nodig met aansluitende thoracotomie wordt aanbevolen door HARDY  
en MCPHAIL (1960), door LANCE (1958). Ook SCOTT et al. (1965) gebruiken  
de lage thoracoabdominale operatie, waarbij eerst abdominale exploratie  
wordt uitgevoerd (fig. 7).

HEINBECKER (1957) vindt de ruime thoracoabdominale operatie nood-  
zakelijk indien de kans op maligniteit groot is, daar men dan in staat moet  
zijn delen van aangrenzende organen (diaphragma, pancreas, nier) mee te  
exstirperen. SATINSKY, RAMIREZ en GILBERT (1950) hebben een abdomino-  
thoracale operatie rechts beschreven voor het aanleggen van een porta-cava-  
anastomose. EFFERSON (1952) maakte daarvan met succes gebruik voor de  
exstirpatie van een groot rechtszijdig phaeochromocytoom, dat geheel  
achter de vena cava bleek te liggen en waar naar reeds bij 9 eerdere operaties  
tevergeefs was gezocht.

GRIMSON, EMLET en HAMBLIN (1951) adviseren een thoracale, trans-  
diaphragmatische toegang naar de bijnieren. Wanneer de localisatie van de  
pathologie niet bekend is wordt een thoracotomie links verricht via het  
bed van de 11de rib. Het diaphragma wordt aan de achterzijde geopend  
over een lengte van 5 à 6 cm waardoor de bijnier bereikt kan worden.  
Alvorens nu deze bijnier te exstirperen wordt een tweede incisie door het  
diaphragma gelegd aan de voorzijde. Door deze opening wordt de buik-  
holte geëxploreerd. Aldus zou ook een tumor rechts wel te voelen zijn,  
althans wanneer deze zich op de plaats van de bijnier bevindt.

Indien het een phaeochromocytoom betreft wordt bij al deze thoraco-  
abdominale operaties ook de buikholte geopend voor de soms noodzakelijke  
speurtocht naar eventuele andere tumoren.

De thoracoabdominale toegang tot de retroperitoneale ruimte van het  
diaphragma tot in het kleine bekken werd uitvoerig beschreven door CHUTE  
et al. (1949) en COOPER et al. (1950). Daarbij ligt de patient op de zij, iets  
naar achter gekanteld. De incisie begint in de achterste oksellijn, gaat over  
de 9de rib schuin naar voor en distaal. Na resectie van de 9de rib worden  
thorax en retroperitoneale ruimte geopend. Het diaphragma wordt  
dorsolateraal over een lengte van ongeveer 12 cm ingesneden, waarna het  
peritoneum van het diaphragma wordt afgeschoven. De fascia van GEROTA  
wordt geïncideerd: nier en bijnier zijn dan goed zichtbaar.

Tot nut toe was bij de lumbale en dorsolaterale operaties steeds sprake

van uitgebreide resecties uit c.q. extirpaties van de distale ribben.

Een meer conservatieve handelwijze wordt gevolgd door hen, die deze ribben niet extirperen doch alleen insnijden of over een korte afstand reseceren om door middel van het aldus gemaakte „scharnier” de distale thoraxwand te kunnen omklappen.

Een dergelijke zeer uitvoerige, fraaie toegang tot het subdiaphragmatische retroperitoneale gebied van nier- en bijnier geeft aldus de in 1952 door NAGAMATSU, LERMANN en BERMAN beschreven „dorsolumbar flap” incisie. Deze incisie heeft een dorsale en een lumbale component.

Dorsaal gaat de huidsnede van de hoek van de 12de rib paravertebraal craniaalwaarts tot de 10de intercostaalruimte. De mm. latissimus dorsi en serratus posterior worden ingesneden en uit de 11de en 12de rib worden, juist mediaal van de hoek, korte stukken gerececeerd. Deze vormen dan scharnieren voor het opklappen van de laterale en achterste thoraxwand.

Lumbaal gaat de snede dan naar voren tot de laterale rand van de m. rectus abdominis. Het costovertebrale ligament wordt ingesneden, waardoor de achterste verbinding van het diaphragma aan de m. quadratus lumborum zichtbaar wordt. Deze verbinding wordt even distaal van de pleura geïncideerd, zodat pleura en diaphragma kunnen worden opgetrokken. De beweeglijk gemaakte thoraxwand wordt dan naar lateraal omgeklapt.

Ook voor de bilaterale operatie in 1 zitting achten zij deze toegang meer doeltreffend dan de eerder door YOUNG (1936) aangegeven methode, omdat bij deze laatste de bijnieren toch nog teveel onder het diaphragma verborgen blijven.

Men is wel unaniem van oordeel dat bij onbekende localisatie van een overigens met zekerheid vastgesteld phaeochromocytoom de abdominale transperitoneale operatie de aangewezen methode is.

Bij andere aandoeningen dan het phaeochromocytoom zal het ervan afhangen of men bilateraal gelijktijdig wil exploreren en ook bilateraal een al of niet totale adrenalectomie wil uitvoeren in 1 tempo. Over de dan te volgen weg zijn de meningen verdeeld. Sommigen geven dan de voorkeur aan de abdominale toegang.

Mijn ervaring over de retroperitoneale paravertebrale operatie in 1 tempo betreft 2 patienten met het syndroom van CUSHING (I-12) en (I-14) en een patient met primair aldosteronisme (II-6).

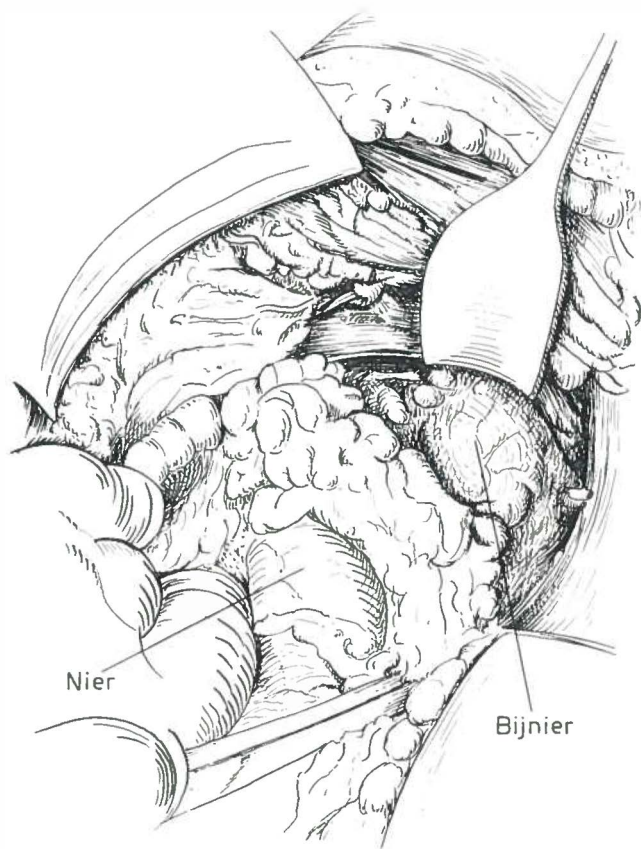
Na vrijleggen en inspectie c.q. proefexcisie van de ene bijnier wordt de wond getamponneerd (afb. 8). De andere bijnier wordt dan op dezelfde wijze à vue gebracht (afb. 9 a en b.). Zo nodig kan dan de eerste bijnier nog



Afb. 8.

Bilaterale paravertebrale bijnierexploratie.  
De rechter wond is tijdelijk getamponceerd.  
(pat. G. v. D -D. H.M. 7.5.1965. (I-14.))





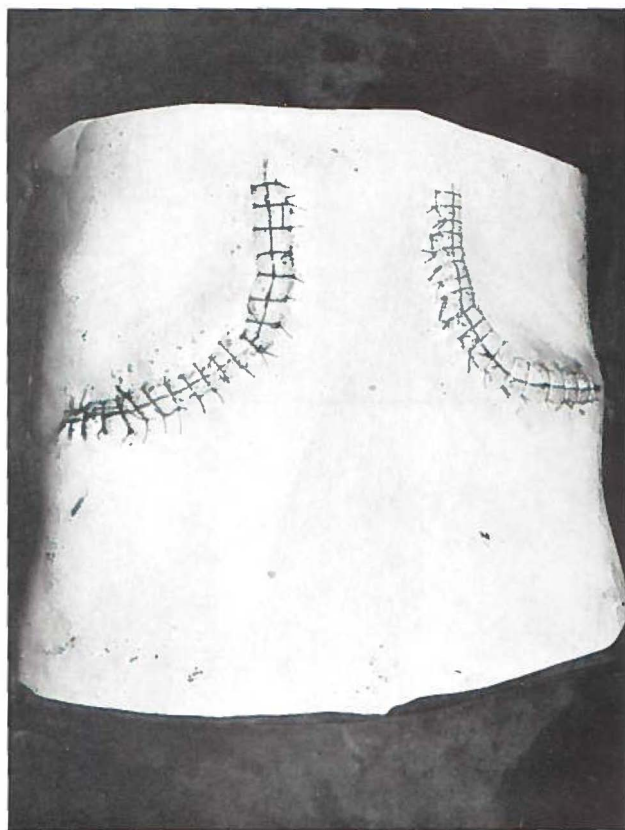
Afb. 9a.

Het operatie-terrein links bij de bilaterale paravertebrale operatie (pat. G. v. D.-v. D. H.M. 7.5.1965 (I-14))



Afb. 9b





Afb. 10.  
De beëindigde operatie.



eens worden bekeken zodat een goede vergelijking mogelijk is. Dit kan van zeer groot belang zijn voor het nemen van de beslissing of een bilaterale of een unilaterale al of niet totale adrenalectomie moet worden verricht.

Wij hebben de indruk, dat dit een zeer bruikbare methode is, die opvalt door de geringe postoperatieve bezwaren die anders dikwijls inherent zijn aan een intraperitoneale operatie.

## *Hoofdstuk XXII*

### ZIEKTEGESCHIEDENISSEN VAN DE IN DE KLINIEK WAARGENOMEN EN IN DIT PROEFSCHRIFT BESCHREVEN PATIENTEN MET VOOR CHIRURGISCHE BEHANDELING IN AANMERKING KOMENDE BIJNIERPATHOLOGIE

Beschreven worden 43 patienten, die kunnen worden ondergebracht in de volgende groepen:

- I. Het syndroom van CUSHING
  - 14 patienten:
    - 9 patienten met schorshyperplasie
    - 3 patienten met adenoom
    - 1 patient met microscopisch normale bijniere
    - 1 patient met een functionerend carcinoom (8 mnd p.o. overleden)
- II. Primair aldosteronisme
  - 7 patienten:
    - 3 patienten met hyperplasie; 2 overleden
    - 2 patienten met adenoom
    - 1 patient met een functionerend carcinoom
    - 1 patient met onduidelijk te diagnostiseren bijnier pathologie
- III. Phaeochromocytoom
  - 6 patienten met enkelzijdige phaeochromocytomen
  - 1 patient met dubbelzijdige phaeochromocytomen, overleden
  - 1 patient bij wie het verwachte phaeochromocytoom niet werd gevonden
- IV. Niet-functionerende mergtumoren (neuroblastomen)
  - 6 patienten: 1 onderging exstirpatie van de tumor, 3 een diagnostische proefexcisie. Bij 2 was de tumor bij obductie bevestigd.
  - Slechts 1 patient (proefexcisie) is niet overleden
- V. Niet-functionerende schorstumoren
  - 3 patienten: 1 patient onderging operatie (overleden), bij 2 patienten werd de tumor bij obductie gevonden

## VI. adrenogenitaal syndroom

2 patienten:

1 patient met een carcinoom: na 1 jaar overleden.

1 patient met een 21-hydroxylatie stoornis

## VII. cysten

3 patienten:

1 patient met een cysteus veranderde bijnier met tevens glomerulonephritis en secundair aldosteronisme

1 patient met een lymphangioma cysticum?

1 patient met een cysteus veranderde maligne tumor: sympathicogonioma of reticulosarcoma (inhoud ruim 10 l.)

Van deze 43 patienten ondergingen er 37 een of meer operaties (totale of subtotale adrenalectomie, al of niet radicale exstirpatie van een tumor of cyste) 2 patienten ondergingen alleen een proefexcisie en bij 4 patienten werd de klinisch gevonden tumor bij obductie nader geïdentificeerd. Direct of korten tijd na de operatie zijn 3 patienten overleden. Van de beide patienten die een proefexcisie ondergingen is één overleden.

Het merendeel dezer patienten werd onderzocht in de Interne Kliniek (Prof. Dr. F. S. P. VAN BUCHEM), later in de onderafdeling Endocrinologie (Prof. Dr. H. DOORENBOS) van de Interne Kliniek (Prof. Dr. E. MANDEMA) en door de endocrinoloog (Dr. H. K. A. VISSER) van de Kinderkliniek (Prof. Dr. J. H. P. JONXIS). Eén patient werd ons toegezonden door de endocrinoloog (Dr. A. WEEKE) van de Gynaecologische Kliniek (Prof. Dr. L. A. JOOSSE). De Oogheekundige onderzoekingen geschieden in de Kliniek voor Oogheelkunde (Prof. Dr. H. M. DEKKING). Het röntgenologisch onderzoek werd grotendeels verricht in het Radiologisch Instituut (Prof. Dr. J. R. BLICKMAN).

Het onderzoek van de preparaten en de obducties geschiedde in het Laboratorium voor Pathologische Anatomie (Prof. Dr. A. ARENDS).

Van elders werden naar het Academisch Ziekenhuis patienten verwezen door de internisten Dr. F. HOGEWIND te Assen en Dr. A. VAN DER SAR en Dr. B. VINKE te Curaçao, J. W. GÜLCHER te Meppelen B. LECOULTRE te Assen.

De operaties hadden plaats in de Chirurgische Kliniek (Prof. Dr. L. D. EERLAND).

Terwille van een meer overzichtelijke tekst zullen in de volgende ziekte-geschiedenissen en commentaren de volgende afkortingen worden gebruikt:

Röntgenonderzoek: Rf

Intraveneus pyelogram: I.V.P.

Retroperitoneale pneumographie: R.P.P.

17-ketosteroiden: 17-keto's

17-hydroxysteroiden: 17-OHS

Vanillyl-amandelzuur: VMA

Adrenocorticotroop hormoon: ACTH

Historia Morbi: H.M.

Bloeddruk: T Polsfrequentie: P Electrocardiogram: E.C.G. en verder de in het laboratorium gebruikelijke afkortingen.

## HET SYNDROOM VAN CUSHING.

I.-1. J. O. (HM 14.11.1951) geb. 1919. Vrouw.

Ongehuwde 32-jarige vrouw – diabetica – sedert 15de jaar dikker geworden. Laatste ½ jaar spoedig vermoeid. Veel last van jeuk. Menarche: 15 jaar. Menses: ongeregeld. „Moonface” Graciele extremiteiten, dun hoofdhaar, „Geheimratsecke”, lichte snor- en baardgroei.

T: wisselend: 260/160, 120/100.

Fundus Oculi: geen bloedingen, geen spastische vaten, sclerosis vasorum retinae.

Bloed: geen afwijking; Electrolyten: normaal.

17-keto's: 28,7 mg/24 uur (in de urine).

Eosinophile leucocyten telling volgens THORN, normale daling na adrenaline en ACTH proef: resp. van  $15 \times 3$  per  $\text{mm}^3$  tot  $1 \times 3$  en van  $24 \times 3$  tot  $5 \times 3$  per  $\text{mm}^3$ .

R-foto's: geen osteoporose.

IVP: linker nier wat lager dan de rechter nier.

DIAGNOSE: schorshyperplasie, misschien adenoom links.

ADVIES: in geval van hyperplasie geen adrenalectomie, in geval van adenoom adrenalectomie aan die kant.

OPERATIE: (21.11.1951) (VAN ESSEN):

Buikligging. Links: incisie paravertebraal en over 11de rib. Deze en de 12de rib subperiostaal gerececeerd. M. quadratus lumborum naar mediaal gehouden, nierloge geopend. Het overvloedige perirenale vet voelt geïnfilteerd aan. Na verwijdering van het vet wordt de bijnier gevonden hoog tegen de wervelkolom. Deze bijnier is *vergroot en iets hobbelig en massief*. Een tumor is niet te palperen. De wond wordt gesloten.

Rechts: op dezelfde wijze de bijnier vrijgelegd; ook deze is *vergroot en geïndureerd*. Ook hier geen tumor te voelen.

In overleg met de internist (VAN BUCHEM) wordt ook hier de wond gesloten.

VERLOOP: ongestoord. T 135/80. De wondgenezing was iets vertraagd.

November 1958: heropneming in de Interne Kliniek in redelijke goede conditie, doch met klachten over vermoeidheid.

Uiterlijk nog een typisch „CUSHING-beeld”. T wisselend: 200/120, 155/90. Electrolyten: normaal. Regitine en benzodioxaanproeven: geen aanwijzingen voor merg-hyperfunctie.

Urine:	17-keto's	17-OHS mg/24 uur.
basaal	24,2	6,1-13,1
na 25 ACTH. iv.	35,6 en 43,6	30,9-36,5
na 16 mG triamcinolon	20,0-15,2	8-4

Fundus oculi: geen bloedingen, microaneurysmata.

DIAGNOSE: ongewijzigd:

ADVIES: totale adrenalectomie.

OPERATIE: (22.1.1959) (VAN ESSEN):

Dwarse bovenbuiksnede. Flexura hepatica coli naar mediaal verplaatst. Peritoneum parietale geopend.

*Rechts*: Bovenpool nier vrijgelegd; bijnier gevonden, gedceltelijk achter de vena cava. De bijnier – in stukjes – totaal verwijderd.

*Links*: de bijnier gemakkelijker gevonden. Ook in gedeelten totaal verwijderd. Wond gesloten.

VERLOOP: tijdens vervoer van de operatiekamer naar de zaal succombeert patiente plotseling ondanks onmiddellijke mond-op-mond beademing, intubatie en intracardiale adrenaline injectie.

P.A.: Rafelig weefsel van beide bijnieren met veel vet, zodat nauwkeurig wegen niet mogelijk is.

Microscopisch Onderzoek:

aan de zona glomerulosa geen afwijkingen;

de zona fasciculata vertoont geen duidelijke hypertrophie; wel zijn er veel vacuolen in het protoplasma;

de zona reticularis is sterk *hypertrophisch* en reikt zelfs hier en daar tot dicht bij de nierkapsel. Het protoplasma bevat veel fijnkorrelig bruin pigment. Bij sudankleuring matig veel sudanpositief materiaal in de zona fasciculata en in de zona reticularis. Op sommige plaatsen ingroei van schorsweefsel in het omgevende vet.

Het bijniermerg was normaal.

OBDUCTIE: status post resectionem glandulae suprarenalium hyperplasiae bilateralis zonae reticularis causa;

Dilatatio et hypertrophia cordis et fibrosis musculi cordis ex arteriosclerosi.

Arteriosclerosis renis.

Haemangioma in tegumini capitis.

Aan de *hypophyse* werden macroscopisch en microscopisch geen afwijkingen gevonden, noch bij macroscopisch noch bij microscopisch onderzoek werd bijnierweefsel aangetroffen.

COMMENTAAR EN CONCLUSIE: deze 32-jarige vrouw leed sedert jaren aan diabetes en aan het syndroom van CUSHING, naar aanvankelijk werd verondersteld tengevolge van een adenoom van de bijnierschors, vermoedelijk links in verband met de naar distaal verplaatsing van de linker nier.

Daar bij de eerste operatie een tumor niet werd gevonden is, conform het voorafgegaan overleg, geen adrenalectomie uitgevoerd.

Achteraf verbaast het niet dat patiente 7 jaar later met een onverminderd duidelijk ziektebeeld weer werd opgenomen.

De nu uitgevoerde ACTH prikkel proef en de suppressie met triamcinolon bevestigden de eerder gevonden hyperplasie.

Helaas heeft de tweede operatie geen verbetering kunnen brengen, hetgeen eigenlijk niet al te zeer hoeft te verwonderen, daar het nu wel bekend is dat de prognose van het niet behandelde syndroom van CUSHING zeer slecht is. PLÖTZ (1952) geeft aan een mortaliteit van 50 % binnen 5 jaar. Deze patiente leed ten tijde van de laatste operatie zeker reeds 8 jaar aan deze ziekte.

I.-2. H.S.-B. (HM 21.6.1955) geb. 21.11.1918. Vrouw.

Op 37-jarige leeftijd werd zij in de kliniek geopereerd wegens een beklemd hernia femoralis. Uit de anamnese in 1955: geen hoofdpijn, geen duizeligheid, bij nervositeit hartkloppingen; 5 kinderen. Menarche: 13 jaar; menses normaal, twee dagen praemenstrueel hoofdpijn en misselijkheid. Veel last van blauwe plekken na stoten; varices. Onderzoek: T: 145/90.

In augustus 1960 bezocht zij de polikliniek voor Orthopaedie (Dr W. Mol) wegens

rugpijn. Bij onderzoek vond men toen: bloeduitstortingen in de sclerae en een duidelijk vollemaansgezicht. Zij werd daarna opgenomen in de Interne Kliniek (28.11.1960): daar werd o.m. het volgende geconstateerd: papierdunne huid, hoogrode blosjes, lichte chemosis, opgezette buik met striae; dubbelzijdige cystenieren. T: 170/110, P: 68; Bloed: Hb 17 G %, E: 5.200.000 Electrolyten: in m.aeq. l K 4,78 Na 144,5 Cl 10,33 Ca: 9,1 mg % P: 2,5 mg %

Urine:	17-keto's	17-OHS in mg/24 uur
basaal	17,2	27,4
stimulatie na 25 E.ACTH i.v.	46,7	123,0
2 dg na 25 E.ACTH	25,6	68,8

suppressie:

4 × 4 mg triamcinolon

gedurende 2 dagen: 10,3 11,0

R-foto's: sella turcica: normaal

Wervelkolom: kalkarm skelet

IVP.: deformatie van beide pyela t.g.v. de cystenieren.

DIAGNOSE: hyperplasie van de bijnierschors bilateraal.

ADVIES: subtotaal adrenalectomie.

OPERATIE: (13.3.1961) (EERLAND):

Dwarse bovenbuiksnede. Beiderzijds grote cystenieren. De rechter nier wordt vrijgelegd, tevens de *rechter* bijnier. Deze is niet groot, er is geen tumor. De rechter bijnier wordt verwijderd.

*Links*: voor de exstirpatie van de linker bijnier moeten enkele opvallend grote venen worden onderbonden, waarbij enige bloeding ontstaat uit de vena cava. Een defect hierin moet worden gehecht. De linker bijnier is tweemaal zo groot als de rechter; geen tumor. Deze bijnier wordt subtotaal verwijderd. Zoveel mogelijk niercysten worden gepuncteerd.

VERLOOP: zonder bijzondere stoornis. De postoperatieve hydrocortisonodosis wordt in 5 dagen geleidelijk verminderd tot 12½ mg per dag. Tevens wordt 3 g KCl gegeven. T wisselend: 205/130 160/110

P.A.: de rechter bijnier werd in gedeelten ontvangen. Het totale gewicht is duidelijk groter dan normaal nl. 8,45 g.

Van de linker bijnier werd een stukje ontvangen met een gewicht van 1,8 g.

Bij microsc. onderzoek werd een smalle zona glomerulosa gevonden, terwijl de zona fasciculata en reticularis iets breder waren dan normaal. De zona reticularis is grotendeels opgebouwd uit compacte cellen.

De laboratorium-bevindingen daarna waren als volgt:

Plasma-corticosteroïden	cortisol	corticosteron
basaal	14 mg %	0,16 mg %
6 uur na ACTH	35,9 % mg %	1,17 mg %
Urine in mg/24 uur	17-keto's	17-OHS
basaal	21,5	45,0
1e dag na ACTH	14,8	50,8
2e dag na ACTH	19,6	64

Deze waarden wezen op een nog bestaande hyperfunctie van de schors, die nog vatbaar blijkt voor ACTH stimulatie. Voorlopige therapie bestond alleen in durabolin ter bestrijding van de osteoporose.

Daar de algemene toestand van patiente de geïndiceerde reoperatie ter verwijdering van de nog bestaande bijnierrest niet toeliet, werd in overleg met de radioloog (STAM) besloten tot bestraling van de hypofyse.

Er werd röntgentherapie gegeven op een haardveld van 3,5 × 3,5 cm, aanvankelijk een zeer lage dagdosis die geleidelijk werd opgevoerd tot 200 r per dag. In totaal werd

een haarddos is van 6000 r bereikt. Door de rotatiebestraling kon de oppervlaktedosis beperkt blijven tot maximaal 2170 r. Zij heeft de bestraling goed doorstaan.

In april 1964, 3 jaar na de bestraling, was patiënte subjectief in goede conditie. T: 170/120. 17-keto's 3,4 en 17-OHS 10,7 mg/24 uur.

COMMENTAAR: in 1961 – ruim 5 jaar na reeds bestaande symptomen van het syndroom van CUSHING, werd subtotale adrenalectomie verricht wegens schorshyperfunctie. Weldra bleek dit een te zuinige resectie te zijn geweest. Hypofyse-bestraling had een goed resultaat.

CONCLUSIE: de ziektegeschiedenis van deze patiënte toont weer aan, dat een juiste dosering van een subtotale adrenalectomie welhaast onmogelijk is.

Voor de hyperfunctie in dit geval is geen pathologisch substraat gevonden. Niettemin bleek zelfs de rest nog hyperfunctie te vertonen.

### I-3. W. T. K. (HM 21.11.1956) geb. 15.3.1921. Vrouw.

Na een partus in 1948 waren haar klachten over moeheid aanmerkelijk toegenomen. Zij kreeg last van hoofdpijn, jeuk en dorst. Het gelaat was dik geworden, er ontstond enige baardgroei. Deswege werd zij in 1954 opgeomen in de Gynaecologische Kliniek (destijds Prof. Dr. B. S. TEN BERGE) en later nog eens in 1956. Een dieet had geen resultaat gehad. Bovendien klaagde zij nu over hevige rugpijn en gezichtsstoornis.

Het onderzoek in de Gynaecologische Kliniek (WEEKE) gaf o.m. als resultaat:

Diabetes. T 220/140. Na zoutloos dieet 150/100.

Electrolyten: normaal.

Urine: 17-keto's 17 OHS

6-32 mgr./24 uur 14-25 mgr./24 uur

Rö. foto: wervelkolom:

traumatische beschadiging van meerdere wervels t.g.v. osteoporose.

R.P.P. (2x): een tumor is niet aan te tonen.

DIAGNOSE: Syndroom van Cushing.

ADVIES: subtotale of totale adrenalectomie.

OPERATIE: 29.11.1956 (VAN ESSEN):

Dwarse bovenbuiksnede.

Links: bijnier normaal van aspect, wordt verwijderd.

Rechts: bijnier lijkt vergroot, geen tumor. Subtotale resectie.

VERLOOP: postoperatief 2 dagen noradrenaline i.v. en dalende doses hydrocortison oraal. Verder geen bijzonderheden.

P.A.: van het dubbelzijdig adrenalectomie-preparaat heeft de rechter bijnier een normale grootte, terwijl de linker verdikt is. Bij microsc. onderzoek blijkt dat in beide bijnieren de zona reticularis flink verbreed is en uit compacte cellen is opgebouwd. De niet-verbrede zona fasciculata is wat onregelmatig van structuur. De zona glomerulosa is smal.

COMMENTAAR: de symptomen jeuk en osteoporose traden hier op de voorgrond. Het R.P.P. gaf geen duidelijk beeld. De beoordeling van de bijnieren bij operatie kwam niet overeen met die van de P.A.

CONCLUSIE: de beoordeling van een bijnier is bij operatie zeer moeilijk en dus onbetrouwbaar.

### I-4. E. K. H. (HM 27.4.1951) geb. 15.6.1914. Vrouw.

Opneming in Interne Kliniek 12.3.1957 wegens toenemende haaruitval, doch ook toenemende snor- en baardgroei. Zwaardere stem, verminderde libido, kloppende hoofdpijn, afnemende visus.



ONDERZOEK: T. 200/150. P. 80.

Electrolyten: Na 142, K. 3.2, Cl. 97 m aeq./L.

Praediabetische glucosebelastingcurve.

Urine: 17 keto's 17 OHS

15.4 en 29.1 mg./24 uur 17 mgr./24 uur.

R.F.: wat forse sella turcica.

I.V.P.: linker nier lager dan rechter nier.

R.P.P.: met tomographie: geen duidelijke bijniercontouren.

Onderzoek op phaeochromocytoom negatief.

Fundus oculi: papil oedeem, vaatsclerose.

Op grond van hirsutisme, hypertensie, praediabetische curve, lichte hypokaliaemie was de

DIAGNOSE: mengvorm van adrenogenitaal syndroom en syndroom van CUSHING, mogelijk adenoom links.

ADVIES: subtotale adrenalectomie.

OPERATIE: 1.5.1957 (EERLAND): Dwarse bovenbuiksnode.

Links: normale bijnier: Geheel verwijderd.

Rechts: normale bijnier. 2/3 resectie.

VERLOOP: T 220/160.

Onder verbetering van de algemene toestand trad een psychische stoornis op: depressief, negativistisch.

P.A.: de linker bijnier werd in zijn geheel ontvangen. Het gewicht bedroeg 6,24 g.

Van de rechter bijnier werd een stukje ontvangen, dat 0,91 g zwaar was. Hoewel de linker bijnier niet duidelijk vergroot was, blijkt bij microsc. onderzoek dat de uit compacte cellen opgebouwde zona reticularis duidelijk verbreed was. De zona fasciculata toonde geen bijzonderheden, de zona glomerulosa was weinig ontwikkeld. Het microscopische beeld van de rechter bijnier was identiek.

Controle in Interne Kliniek:

op grond van hypertensie, het uiterlijk en KEPLER test moest worden aangenomen, dat sterk functionerende schors was achtergebleven.

COMMENTAAR: hier bestond een mengvorm van adrenogenitaal - en CUSHING's syndroom. Een totale adrenalectomie ware beter geweest, eventueel door middel van een re-operatie.

CONCLUSIE: dit geval is een argument vóór de totale adrenalectomie.

#### I-5. A.M.K.-R. (HM 30.4.1957) geb. 7.1.1910. Vrouw.

Na uitvoerig onderzoek in de Interne Kliniek werd patiënte in de Chirurgische Kliniek opgenomen met de volgende klachten: hoofdpijn, vaak „blauwe plekken”, CUSHING uiterlijk, licht hirsutisme.

De bevindingen waren: T 220/140-190/120.

Rf.: aortaverkalking; osteoporose van wervelkolom en schedel.

I.V.P.: normaal.

R.P.P. grote schaduwen boven beide nieren.

Urine: 17 keto's, 14.8 mgr./24 uur.

DIAGNOSE: schorshyperplasie.

ADVIES: subtotale adrenalectomie, tenzij een adenoom zou worden gevonden.

OPERATIE: 2.5.1957 (EERLAND): dwarse bovenbuiksnode.

Links: voor beter overzicht splenectomie; bijnier lijkt normaal. Totale exstirpatie.

Rechts: duidelijk vergroot; 9/10 resectie.

P.A.: de rechter bijnier had een gewicht van 10,3 g., de dikte van de schors was 3-4 mm. Het gedeelte van de linker bijnier dat werd ontvangen was 5,9 g. zwaar, de schorsdikte bedroeg 2½ mm.

Bij microsc. onderzoek was de zona glomerulosa wisselend van dikte, plaatselijk fors ontwikkeld. De zona fasciculata en reticularis waren duidelijk verbreed, de grens tussen deze 2 lagen was moeilijk aan te geven. Compacte cellen wisselden af met gevacuoliseerde cellen. Er waren vele onregelmatige hyperplastische plekkjes.

VERLOOP: ongestoord. Ontslag 15.5.1957: T 150/105.

COMMENTAAR: het R.P.P. gaf geen uitsluitsel. In dit geval had de subtotale resectie succes.

CONCLUSIE: indien subtotale adrenalectomie wordt verkozen, dient zéér weinig te worden achtergelaten.

#### I-6. C. M. F. (H.M 13.5.1959) geb. 27.9.1926. Vrouw.

Sedert 17e jaar versterkte haargroei met virile localisatie. Amenorrhoe. Kinderloos huwelijk. Vatbaar voor infecties.

ONDERZOEK: VANDER SAR en VINKE, Curaçao, en Interne Kliniek: geen tekenen van versterkt eiwitkatabolisme, geen striae, geen haematomen. T. 140/70. Genitalia externa normaal.

Bloedbeeld en electrolyten normaal, verhoogde gevoeligheid voor ACTH stimulatie. Rf.: sella turcica normaal.

I.v.p.: geen afwijking.

Urine: 17 keto's 35 mgr./24 uur.

na 16 mgr. triamcinolon 14.3 mgr./24 uur.

DIAGNOSE: bilaterale hyperplasie.

ADVIES: totale adrenalectomie.

OPERATIE: 15.5.1959 (EERLAND): In verband met de sterke adipositas lumbale toegang. Rechts: subperiostale resectie 12e rib; bijnier totaal verwijderd. Tampon. Patiente op de andere zijde gelegd.

Links: totale adrenalectomie. Tampon.

Beide bijnieren waren fors; geen adenomen.

P.A.: de rechter bijnier woog 8 g., de linker 10 g. Ze waren dus duidelijk hyperplastisch.

Bij microsc. onderzoek werd gevonden, dat de zona reticularis verbreed was, hier en daar tot ver in de zona fasciculata reikte en opgebouwd was uit compacte cellen. Opvallend was dat de zona glomerulosa op enkele plaatsen, vooral in de rechter bijnier, duidelijk ontwikkeld was.

VERLOOP: Tampons na 2 dagen verwijderd. In de rechter wondrand een kleine necrose. Electrolyten normaal. T 150/100-115/80.

Ontslag na 13 dagen, doch een week daarna heropneming voor secundaire wondhechting rechts. Later moest nog een wondabsces worden gedraineerd.

Na een half jaar werd bericht, dat algemene toestand, bloeddruk en menses normaal waren. Het hirsutisme was onveranderd.

COMMENTAAR: Ondanks de positieve stimulatie en suppressieproeven werd achteraf de veronderstelling geopperd, dat het hier misschien meer een virilisatie syndroom betrof door gestoorde  $C_{21}$  hydroxylatie (Cost, 1960). In dat geval ware een conservatieve behandeling door ACTH remming met corticosteroiden misschien meer aangewezen. Een bezwaar daarvan is de versterkte eetlust en dus de toenemende adipositas. Wat betreft de operatie: de wonden werden getamponeerd. Dit wordt nu afgeraden in verband met de minder goede genezingstendens en de grotere kans op infectie. CONCLUSIE: Bij patienten met duidelijk virilisme is een nauwkeurige diagnostiek aangewezen ter differentiatie tussen adrenogenitaal syndroom en het syndroom van CUSHING.

Tamponade en drainage vermijden.

I-7. W. Z. (HM 27.11.1961) geb. 28.6.1950. Vrouw.

Dit meisje meldde zich op 10-jarige leeftijd op de polikliniek van de Kinderkliniek (Prof. Dr. J. H. P. JONXIS), omdat ze abnormaal dik werd en in groei achterbleef. Ze had een typisch beeld van het syndroom van CUSHING.

Bloeddruk 130/70. Bloedbeeld normaal.

Urine: 17 keto's 17 OHS

15.3.1961 8.8 mgr./24 uur 16.4 mgr./24 uur

Na opneming in de Kinderkliniek werd o.m. vastgesteld: T 140/110-130/80. Bloedbeeld en electrolyten normaal. Glucosebelasting: praediabetisch verloop. Insulinebelasting had nauwelijks effect op de bloedsuikercurve.

Handwortel: skeletleeftijd 8 jaar.

Schedelfoto's sella turcica geen afwijking.

I.V.P.: normaal

R.P.P.: links - en waarschijnlijk ook rechts - een voor de leeftijd wat forse bijnierschaduw. Lijkt geen tumor.

ACTH stimulatie, dexamethason suppressie wezen op bijnierschorshyperplasie.

Proeftherapie met triparanol (MER 29) gedurende 3 weken gaf slechts geringe daling van de 17-ketosteroiden en van de 17-hydroxysteroiden in de urine.

ADVIES: subtotale adrenalectomie.

OPERATIE: 19.11.1961 (EERLAND): Dwarse bovenbuiksneede.

Rechts: normale bijnier; geheel verwijderd.

Links: kleiner dan rechts. 2/3 resectie.

P.A.: R.: 5.45 gram, L. 2.2 gram

Microscopisch: beide bijniereën homogeen beeld met verbrede, uit compacte cellen bestaande, zona reticularis. De zona fasciculata bevat veel lipoid, zona glomerulosa is plaatselijk flink ontwikkeld. Geen adenoom.

VERLOOP: T wisselend 140/110-120/90.

Postoperatieve cortisontoediening gestaakt na 9 dagen. Controle in de Kinderkliniek: verbeterde lengtegroei, normale steroiduitscheiding, beginnende puberteitsontwikkeling.

Echter na 1½ jaar: beginnend recidief van het vollemaansgezicht, stijgende bloeddruk, toegenomen corticosteroid uitscheiding.

Geconcludeerd moest worden tot een nog steeds overmatige ACTH invloed op de resterende bijnierschors (VISSER). Er waren geen aanwijzingen voor hypofysetumor. De vele naevi en de diffuse pigmentatie waren wel aanwijzing voor centrale overproductie van ACTH. Uitgaande van de gedachtengang, dat de centrale dysregulatie in de ACTH productie wel door exogene (o.a. psychische) omstandigheden zal worden beïnvloed, werd besloten tot behandeling met prominal. Het resultaat was verbluffend: het vollemaansgezicht verdween, de bloeddruk werd normaal (120/95); ook psychisch was de verbetering opvallend. De therapie met prominal en zoutarm dieet werd voortgezet. Controle van de bloeddruk wordt dan als essentieel beschouwd. Langdurige stijging zou een indicatie voor totale adrenalectomie betekenen.

Een jaar later bleek inderdaad objectief toch weer een recidief duidelijk te worden, hoewel er geen subjectieve klachten waren. De lengtegroei was weer gestopt, de bloeddruk verhoogd (150/110), de uitscheiding der 17 ketosteroiden en 17 hydroxysteroiden resp. 8-15 en 10-20 mgr./24 uur. Voor suppressie bleek een hoge dexamethason dosering nodig te zijn. Hyperfunctie van de resterende schors bleek tevens uit de verhoogde steroid uitscheiding na het geven van metapiron.

Hier bestond dus nog steeds een volledig CUSHING syndroom - met een ernstige prognose.

Totale adrenalectomie leek nu aangewezen.

OPERATIE: 31.1.1964 (VAN DE STADT): Lumbale snede *links* tussen 11e en 12e rib. Beide ribben subperiostaal gereceerd. Pleura even geopend. Boven deze nier is een wat vastere massa te voelen ter grootte van een hazelnoot. Dit blijkt de bijnierrest te zijn, nogal sterk vergroeid met het peritoneum. Deze bijnierrest wordt verwijderd:  $3 \times 2 \times 2$  cm. Wond gesloten zonder drainage. Postoperatief kreeg zij aanvankelijk 2 mgr. Doca,  $3 \times 50$  mgr. cortisonacetaat daags.

P.A.: enkele tuinboongrote fragmenten van de linker bijnier: vetweefsel, waarin helder geel bijnierweefsel.

Microscopisch: bijnierschorsweefsel bestaande uit heldere grote cellen. De zona reticularis is breed en opgebouwd uit compacte cellen. Er is geen adenoom noch nodulaire hyperplasie.

Het gevonden beeld is – evenals dat van de vroeger toegezonden bijnier – passend bij hyperfunctie van de bijnierschors: hyperplasie.

VERLOOP: De postoperatieve nacontrole geschiedde weer in de Kinderkliniek van 18/2–17/3 1964: normale bloeddruk, met normale voeding. Substitutie therapie met hydrocortison en percorten (desoxycorticosteron trimethylacetaat). Helaas bleek enkele maanden later de bloeddruk weer hoger te zijn (170/120). Er bleek nog een functionerende bijnierrest aanwezig te zijn en de therapie werd gestaakt. Tijdens klinisch onderzoek in juli 1964 werd o.m. gevonden een normale hydrocortison secretie. De ACTH stimulatie gaf geen verhoging, m.a.w. de bijnierrest werd reeds maximaal geprikkeld door de endogene ACTH.

Onderzoek met Na-arm dieet, dat normaal de aldosteron productie doet stijgen, waardoor de Na-uitscheiding in de urine daalt, bleek bij patiente tot hyponatriaemie te leiden.

De conclusie moest zijn, dat er waarschijnlijk toch nog een zeer klein stukje bijnierschors was achtergebleven. Onder basale omstandigheden produceert dit nog 13 mgr. hydrocortison per dag (de normale productie van 2 bijniere!). Tijdens stress-situaties kan er echter niet méér hydrocortison gevormd worden. Zij is dus een latente ADDISON-patiente. Er dient dan extra hydrocortison bijgegeven te worden. Weer enkele maanden later (october 1964) was zij weer in lengte gegroeid, het gewicht was verminderd, de bloeddruk nog verhoogd: 140/110.

Substitutie blijkt dus niet nodig, behalve in stresssituaties.

COMMENTAAR: Directe totale adrenalectomie zou hier het recidief met alle daarmee gepaard gaande moeilijkheden hebben voorkomen, maar substitutie is dan onvermijdelijk. Bij de re-operatie, die bedoeld was als totale verwijdering van de rest, blijkt een fout – het onbewuste achterlaten van een zeer kleine rest – tenslotte een geluk te zijn geweest. Althans als de rest nu in een stationaire toestand verkeert.

Interessant is de tijdelijke verbetering door psychopharmaca.

CONCLUSIE: Na een onvolledige adrenalectomie vereist de eventuele re-operatie bijzondere zorg, indien dan een totale adrenalectomie in de bedoeling ligt.

I-8. J. v. d. S. (HM 13.1.1962) geb. 9.12.1931. Man

Deze patient consulteerde de huisarts, omdat zijn gezicht dikker werd en hij in gewicht toenam. In de Interne Kliniek vond men hem een angstige jonge man met een rood opgezet gelaat en een wisselende bloeddruk van 180/120–140/90.

Bloedonderzoek: eosinofielen  $0 \times 11$ .

Electrolyten: Na 138.5 K 3.50–4.42 Cl 102.3 m aeq./l.

Urine:	17 keto's	17 OHS
basaal	63.7	58.1
	51.4	61.6
na 4 uur ACTH inf.	75.1	138.6

1 uur later	117.0	191.1
na triamcinolon	48.5	79.0
	49.7	45.2
na methapiron	30.1	58.7
	67.9	70.0

I.V.P.: kalk in bovenpool rechter nier, hydroureteren, vergroot pyelum beiderzijds. Retrograad pyelogram: rechter nier kleiner dan linker, plumpe calices en pyelum. Contrastschaduw buiten het nierparenchym rechts. Beiderzijds hydroureter.

Rf.: wervelkolom: osteoporose.

R.P.P. (tomographie): linker nier lijkt iets te fors. Rechter bijnier niet aanwijsbaar.

DIAGNOSE: Syndroom van CUSHING door schorshyperplasie. Een adenoom was niet met zekerheid uit te sluiten. Een carcinoom leek minder waarschijnlijk, omdat de excretie van de 17 OHS niet in extreme mate was verhoogd. In verband met de korte anamnese werd nog gedacht aan een thymoom, ook aan bronchuscarcinoom als oorzaak van de schorshyperplasie. Aanwijzingen hiervoor werden niet gevonden.

ADVIES: totale adrenalectomie.

OPERATIE: 18.1.1962 (EERLAND): dwarse bovenbuiksneede.

Rechts: De rechter nier bevat enige cysten. De vena cava wordt zichtbaar met 2 naar de bijnier lopende venen. Beide worden geligeerd en gekliefd. De rechter bijnier is hyperplastisch.

Links: De bijnier vrijgelegd na zichtbaar maken van de linker nier. Ook deze bevat cysten. De linker bijnier zelf is tweemaal zo groot als de rechter.

De in de vena renalis uitmondende vena wordt gekliefd. Beide bijnieren worden totaal verwijderd.

P.A.: ontvangen werden 2 vergrote bijnieren. De linker weegt 10,5 g., de rechter 9,5 g. Bij microsc. onderzoek blijkt de zona reticularis sterk verbreed te zijn, opgebouwd uit compacte cellen. De zona fasciculata en glomerulosa bestaan uit heldere cellen met veel Sudanophiel materiaal. Op sommige plekken lijkt de zona glomerulosa fors ontwikkeld.

VERLOOP: Het postoperatieve verloop was normaal. 13 dagen na de operatie kon patient worden ontslagen met een onderhoudsdosis van  $2 \times 25$  mgr. cortisonacetaat. Bij poliklinische controle in de Interne Polikliniek werd bij patient een sterke pigmentatie gezien, bovendien een longtumor, die misschien zelf een ACTH-achtig polypeptide maakt. Patient weigerde tot nu toe behandeling daarvan.

COMMENTAAR: Het retroperitoneaal pneumogram heeft (misschien) inderdaad de grotere linker bijnier aangetoond. Het is niet uitgesloten, dat achteraf de hyperplasie een gevolg is geweest van de toen reeds bestaande longtumor.

CONCLUSIE: Bij iedere patient met het syndroom van CUSHING, bij wie niet een schorsadenoom of -carcinoom als oorzaak is gevonden, zoek men naar een oorzaak van de hyperplasie, ook buiten het gebied van de hypophysis. De korte anamnese in dit geval maakt achteraf waarschijnlijk, dat de coin-lesion in de long oorzakelijk verband houdt met de ziekte, ook al kon deze coin-lesion aanvankelijk niet worden aangetoond.

#### I-9. J. B. H. (HM 14.7.1948, 2.1.1963) geb. 1909. Man.

In 1962 werd hij naar de Interne Kliniek verwezen door de oogarts, die geconsulteerd werd, omdat patient sedert ongeveer een jaar niet zo goed meer kon zien met zijn linker oog; het rechter oog moest in 1937 na een ongeval worden weggenomen. De oogarts had in de fundus oculi symptomen van ernstige hypertensie waargenomen. Patient had verder last van hoofdpijn, duizeligheid, vlugge vermoeidheid, veel dorst. Onderzoek: deبيهle man met een vollemaansgezicht, atrophische huid, verminderde okselbehaaring. Pubis behaaring normaal.

T 220/130. P 72 – gespannen. Geen veneuze stuwung.

Bloed: Hb. 16.3 gr. %. Haematocriet: 50 %.

Electrolyten: K. 4.25, Na 142.5, Cl 100 m aeq./l.

Amandelzuurquotient: 2.00

Glucosebelastingcurve: iets verhoogd.

Urine:	17 keto's	17 OHS
basaal	13.3 mgr./24 u.	24.9 mgr./24 u.
na 1 dag ACTH stimulatie	29.1 „	22.5 „
na 2 dagen	51.1 „	80.1 „

De suppressie met  $2\frac{1}{2}$  mgr. dexamethason was ineffectief, misschien omdat de eerder gegeven ACTH nog niet was uitgewerkt.

Gefractionneerd steroïdenonderzoek van de urine gaf een viervoudige verhoging van de cortisolmetabolieten te zien.

Urineconcentratieproef: max. 1019.

Ureumgehalte van het bloed: 46 mgr. %.

Rf.: fors hart, normale sella.

I. v. P. schrale vulling; geen concrementen.

DIAGNOSE: Syndroom van CUSHING door bijnierhyperplasie.

OPERATIE: 4.1.1963 (VAN DE STADT): dwarse bovenbuiksneede.

*Rechts:* Bijnier opgezocht door mediale verplaatsing van het duodenum en craniaal-waarts houden van de lever. De rechter bijnier leek niet vergroot.

*Links:* De bijnier zichtbaar gemaakt door insnijden van het mesocolon transversum. Abnormaal is hier, dat de vena suprarenalis in de vena cava uitmondt. Daar de rechter bijnier als normaal was beschouwd, wordt de linker bijnier geëxstirpeerd. Deze blijkt kleiner te zijn dan normaal. Er wordt een drain gelegd onder de opgelichte pancreas-staart.

De rechter bijnier wordt nu ook verwijderd, is groter dan normaal; een adenoom is niet duidelijk te zien.

Er wordt een profexcisie genomen uit de rechter nier.

P.A.: de rechter bijnier werd in 2 stukken ontvangen; weegt 16 g. en is opgebouwd uit okergeel-bruin gevlekt weefsel.

Bij microsc. onderzoek blijkt er sprake te zijn van een adenoom, afwisselend samengesteld uit gebieden met heldere en compacte cellen.

De linker bijnier had een gewicht van 2,9 g. Op doorsnede werd een dunne gele schors gevonden met in het merggedeelte gele vlekjes.

Bij microsc. onderzoek blijkt de schors atrophisch zonder verder duidelijke laagbouw. Het merg is relatief hyperplastisch. De nierbiopsie toont een enkele gehyaliniseerde glomerulus en slechts in een enkele tubulus celveranderingen, die doen denken aan de bij hypokaliaemie beschreven afwijking.

VERLOOP: Postoperatief was eerst de tensie nog hoog 260/170! Substitutie: eerst  $2 \times 50$ , daarna  $2 \times 25$  mgr. cortisonacetaat per dag.

De 11e dag na de operatie is patient ter verdere observatie weer opgenomen in de Interne Kliniek. Er was subjectieve verbetering van de hoofdpijn en de dorst, de bloeddruk was 155/100. De extremiteiten toonden uitgebreide oedemen aan de benen, matige aan de armen. Bij controle, ruim  $1\frac{1}{2}$  jaar na de operatie, werd weer een sterk verhoogde bloeddruk gevonden: 300/130, liggend en staand.

Electrolyten: Na 132.5, K 4.12, Cl 99.8 m aeq./l.

Ureumgehalte: 31 gr. %.

COMMENTAAR: De schorshyperplasie had reeds irreversibele nierpathologie tengevolge gehad.

Bij de operatie is wel gedraineerd, in verband met mogelijk pancreasletsel. Nadeel is dit keer hiervan niet gezien.

Duidelijk is weer gebleken de grote moeilijkheid van de diagnostiek bij operatie: het adenoom werd pas gevonden bij microscopisch onderzoek. Was een operatieve diagnostiek wel gelukt, dan zou de linker bijnier niet zijn verwijderd. De substitutie therapie had dan misschien achterwege kunnen blijven. Patient maakt het tegenwoordig goed. Microscopisch kon maligniteit niet met enige zekerheid worden uitgesloten. Grotere ervaring zal de operatieve diagnostiek misschien verbeteren.

I-10. A. K.-J. (HM 24.6.1963) geb. 25.11.1910. Vrouw.

In 1961 was patiente in een ziekenhuis verpleegd wegens depressietoestanden; in verband met hypertensie werd reeds gedacht aan het syndroom van CUSHING. Wegens een ook reeds langer bestaand stijf gevoel in de benen, met paraesthesieën en krachtsvermindering in beide handen, is patiente in mei 1963 onderzocht in de Neurochirurgische Kliniek (Prof. Dr. C. H. LENSHOEK). Vermoedelijk leed zij aan een hernia nucleï pulposi cervicalis. Tevens vond men vrij sterke lichaamsbeharing, vergrote sella turcica, geen striae, geen hyperglobulie en geen osteoporose. De electrolyten in het bloed toonden normale waarden.

Zij werd verder onderzocht, waarbij o.m. werd gevonden een bloeddruk van 105/75 (was elders eens 205/100 geweest).

Electrolyten: Na 138,5 K 4,72 Cl 97,3 m aeq/l

E.C.G.: subendocardiaal infarct.

Urine:	17-keto's	17 OHS
basaal	19,9	30,8 mg/24 uur
na 75 E. ACTH	16,0	29,0 mg/24 uur
na 2½ mg. dexamethason		
gedurende 3 dagen	12,4	15,3 mg/24 uur

R.P.P.: rechter bijnier lijkt klein, linker bijnier lijkt fors, naar schatting pruimgroot. Op grond o.a. van de onvoldoende suppressie werd de diagnose gesteld op adenoom en op grond van het röntgenonderzoek zou dit in de linker bijnier moeten zijn.

OPERATIE: 26.6.1963 (VAN DE STADT): dwarse bovenbuiksneede. Sterke adipositas. Rechts: Bijnier bereikt door het duodenum naar mediaal en het colon naar distaal te houden. Vena cava zichtbaar gemaakt en via de vena suprarenalis de bijnier gevonden. Deze is normaal van uiterlijk, wordt in situ gelaten.

Links: Bijnier opgezocht via een opening in het mesocolon en op geleide van de linker vena renalis. In de linker bijnier is een goed af te grenzen, wat vastere tumor te voelen van nootgrootte. De bijnier verwijderd: bevat een gladde grijsachtige tumor met gele stippels. Voor het vrijleggen van deze bijnier was het pancreas naar craniaal en mediaal gehouden.

Proefexcisie uit de rechter nier.

Buikwand zonder drainage gesloten.

P.A.: de forse linker bijnier bevat een ronde, ruim stuitergrote, gelige knobbel, die bij microsc. onderzoek een adenoom blijkt te zijn. Er is in het adenoom nog al wat atypie van cellen: polymorphie en enkele hyperchromatische kernen. Het is moeilijk om met volledige zekerheid op het histologische beeld maligniteit uit te sluiten. Het overige bijnierweefsel toont bij microsc. onderzoek een smalle schors met weinig uitgesproken laagbouw.

De proefexcisie uit de nier toont tekenen van arteriolosclerose. Een aantal glomeruli is hyaliene gedegeneroed.

VERLOOP: Het postoperatieve verloop werd even gestoord door een acute maagdilatatatie; het was overigens gunstig. Na 14 dagen volgde weer overplaatsing naar de Interne Kliniek, alwaar werd gevonden een normale bloeddruk, normale electrolyten gehalten in het bloed, doch lage uitscheiding van 17 keto's en 17 OHS:



	17 keto's	17 OHS
basaal	2.4 en 1.2 mgr./24 u	5.4 en 1.6 mgr.24 u.
na ACTH stimulatie:	2.0 en 2.8 „	2.2 en 11.6 „
na dexamethason:	5.0, 5.8 en 2.7 „	1.8, 2.8 en 0.9 „

Dus onvoldoende reactie op ACTH.

Met de verschijnselen van futloosheid en moeheid en dalende bloeddruk wees dit op onvoldoende functie van de achtergebleven bijnier, zodat wel een substitutie therapie moest worden ingesteld. Vervolgens werd patiente overgeplaatst naar de Neurochirurgische Kliniek voor het ondergaan van een laminectomie, waarna weer in de Interne Kliniek een ACTH stimulatie van de bijnier zou worden gegeven.

De op 19.8.1963 verrichte laminectomie van C<sub>4</sub>-C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub> en deel van C<sub>7</sub> heeft patiente goed doorstaan. De voorgenomen ACTH stimulatie bleek onvoldoende effect te hebben. De neurologische afwijkingen t.g.v. de discopathiën en het congenitaal nauwe spinaalkanaal zijn niet verbeterd. Patiente wordt verzorgd in een verpleeg-inrichting, waar de substitutietherapie wordt voortgezet alsof een totale adrenalectomie had plaats gevonden. Van maligniteit is verder niets gebleken.

COMMENTAAR: Na unilaterale adrenalectomie wegens adenoom kan men niet altijd rekenen op functieherstel van de resterende atrophische bijnier. Bij deze adipeuze patiente heeft de transperitoneale bijnierexploratie moeilijkheden opgeleverd in de vorm van maagdilatie.

CONCLUSIE: Patiente onderging adrenalectomie 2 jaar nadat de diagnose syndroom van CUSHING werd overwogen. Eerdere operatie had misschien de atrophie van de andere bijnier en daarmee de noodzaak van postoperatieve substitutie kunnen voorkomen.

#### I-11. J. P.-J. (HM 28.10.1963) geb. 13.10.1928. Vrouw.

Vóór haar opneming in de Interne Kliniek in september 1963 had patiente 4 graviditeiten doorgemaakt, waarvan er 3 gecompliceerd waren door toxicoses; één eindigde in de geboorte van een foetus mortuum. In augustus 1963 werd zij te Assen onderzocht in verband met coliepijnen rechts. De internist (LECOULTRE) vond, behalve een pyelumsteen rechts, verschijnselen van het syndroom van CUSHING. Derhalve werd zij in september 1963 opgenomen op de afdeling Endocrinologie van de Interne Kliniek. Zij was de laatste tijd dikker geworden, kreeg een hoogrode gelaatskleur, moest ontharingscreme gebruiken; de tevoren onregelmatige menses hielden geheel op. Ze kreeg last van dorst, had veel blauwe plekken, bemerkte dat wonden minder goed genazen, werd bij inspanning gauw kortademig, had 's avonds dikke benen.

In 1960 en 1961 was ze in een zenuwinrichting verpleegd. Haar ouders hadden beide hypertensie; in de familie van beide ouders kwam diabetes voor.

Onderzoek: vollemaansgezicht, snor- en baardgroei, atrophische huid, meerdere blauwe plekken.

Bloeddruk: 160/110 Pols: 80

Hb 13,2 mg %. Haematocriet: 39 %

Electrolyten: Na 142, K 4,48, Cl 105 maeq/l

Ureumgehalte: 40 mg % Creatinine: 0,80 mg % Clearance: 48 ml/min.

Urine in maeq/24 uur:	17 keto's	17-OHS
basaal	10,9	8,0
Suppressie 2½ mg	1e dag	11,5
dexamethason	2e dag	11,9
ACTH stimulatie	1e dag	34,1
	2e dag	35,3
suppressie met 8 mg	1e dag	58,7



dexamethason	2e dag	18,0	85,0
	3e dag	20,2	57,0

De onvoldoende suppressie na 8 mg dexamethason is een gevolg van de tekort voorafgaande ACTH stimulatie.

Cortisol in het bloed: 8.15 u. 13 gamma/ml  
16.00 u. 14 gamma/ml

Urine: veel leucocyten.

Rf.: thorax: geen afwijking.

sella turcica: achterwand onduidelijke contour.

i.v.p.: goede uitscheiding; beiderzijds parenchymverkalking; pyelumsteen rechts; geen osteoporose.

E.C.G.: sinustachycardie.

Fundus oculi: normaal.

DIAGNOSE: nephrocalcinosis, pyelumsteen rechts en dubbelzijdige schorshyperplasie (syndroom van CUSHING).

OPERATIE: 29.10.1963 (VAN DE STADT):

*Rechts:* Dorsolumbale snede met subperiostale resecties van 11e en 12e rib. De pleura is even open geweest. Het gelukt niet de rechter bijnier te vinden. Wel is er een wat vastere vetmassa, die veneuze verbinding heeft met de vena cava. Deze weefselmassa is zeer vast vergroeid met de mediale zijde van de nier en de nierhilus. Daar hierin geen bijnierweefsel is te herkennen, wordt verder geëxploreerd tot hoog achter de vena cava. Het vetweefsel wordt verwijderd.

Vervolgens wordt pyelolithotomie rechts verricht: steengruis en 1 grotere steen worden verwijderd. Ook hier bleek de peripyelitische reactie tevens door de verdikte pyelumwand. De wond werd – met drainage – gesloten.

*P.A.:* Twee eetlepels vetweefsel. Hieruit kwam een kleine bijnier te voorschijn met een gewicht van 5 gram. Grootste dikte  $\pm$  4 mm. Schors en merg goed te onderscheiden. Microscopisch: Verdikte kapsel, mogelijk ook geringe bindweefseltoename in de schors. Een goede beoordeling der zoneverdeling is niet mogelijk. Over het geheel is de schors duidelijk smaller dan normaal. Soedan-kleuring toont neutraal vet en dubbelbrekende componenten. Een bepaalde diagnose is niet te stellen.

Ook het merg toont geen pathologische afwijkingen.

*VERLOOP:* Postoperatief had patiënte een hoge bloeddruk: 220/120. Er ontstond wondinfectie (resistente staphylococci) waarvoor erythromycine werd gegeven. Daar deze hardnekkige wondinfectie mede werd toegeschreven aan de nog bestaande bijnierschorshyperfunctie, werd ondanks dit etterende proces besloten tot de operatieve exploratie van de linker bijnier. Dit geschiedde 4 weken na de eerste operatie.

OPERATIE: 29.11.1963 (VAN DE STADT):

*Links:* Lumbodorsale snede ongeveer over de 11e intercostale ruimte. Resectie van 11e en 12e rib. Pleura intact naar craniaal geschoven, diaphragmarand ingesneden, peritoneum afgeschoven. Fascia van Gerota geopend. Nu is een adenoom van de linker bijnier duidelijk zichtbaar: een ronde, blauw-grijze tumor met een diameter van ongeveer 3½ cm. Om het adenoom is een schil van normaal bijnierweefsel. De v. suprarenalis wordt geligeerd en doorgesneden. Er is geen bloeding uit de stomp losgemaakte arteriën rond de bijnier, ondanks een thrombotest van 32 %. De bijnier wordt verwijderd. De wond zonder drainage gesloten.

*P.A.:* Na afpraepareren van het vet weegt de tumor 18.5 gram. Het is een eivormige tumor, met een dunne kapsel. De consistentie is week-elastisch, bruinrode en gelige streperige gebieden wisselen elkaar af. Aan één zijde werd een klein stukje normaal bijnierweefsel gevonden met een smalle gele schors.

Microscopisch: In strengen gerangschikte, gevacuoliseerde, deels dubbelbrekende, vetbevattende, polyhedra cellen, waartussen groepen compacte cellen. Daarin komen

fijndruppelige vetpartikeltjes voor. In het spaarzame stroma zijn cellen met een fijn, bruinekorrel pigment.

DIAGNOSE: adenoma met flinke kernpolymorphie. Geen aanwijzing voor maligniteit.

VERLOOP: Postoperatief kreeg patiente erythromycine, cortisonacetaat, KCl en vit. B. complex. Op 2/12 1963 werd patiente in goede conditie reeds ter regeling van de substitutie naar de Interne Kliniek overgeplaatst. De rechter operatiewond was weldra genezen, de linker wond genas per primam intentionem. In de Interne Kliniek deden zich na enige weken verschijnselen van thrombose van het linker been voor, misschien berustend op een ontstekingsinfiltraat in de linker fossa iliaca. In de Chirurgische Kliniek is dit proces onder conservatieve behandeling teruggedaan. In de Interne Kliniek leverde de substitutie-instelling verder geen moeilijkheden op. Het I.V.P., dat aanvankelijk rechts een hydronephrose had vertoond, was normaal geworden, zodat patiente tenslotte op 13/2 1964 in goede conditie kon worden ontslagen met het advies als substitutie te gebruiken 37½ mgr. cortisonacetaat per dag, 25 mgr. docatrimethylacetaat suspensie i.m. om de 14 dagen; nog gedurende ½ jaar anticoagulantia. Bij stress-situaties moet de substitutiedosering verhoogd worden.

In december 1964 verkeerde patiente in goede toestand. Eerder was zij echter eens ijlings in de Interne Kliniek opgenomen in zeer slechte toestand wegens een intercurrente infectie, waarbij men verzuimd had de substitutiedoses te verhogen.

COMMENTAAR: Bij deze patiente zagen wij de vertraagde wondgenezing en de vergrote infectiekans van patienten met het CUSHING syndroom. De effectieve radicale behandeling hiervan (totale adrenalectomie) bespoedigde genezing van de eerste operatiewond. Operatief bestond hier de moeilijkheid om in het overmatige vetweefsel de rechter bijnier te vinden met perinephritische reactie door de pyelitis. Wat de diagnostiek betreft, had men gemeend te moeten besluiten tot hyperplasie.

Blijkbaar reageerde dit adenoom excessief op ACTH stimulatie.

CONCLUSIE: De lumbodorsale toegang is bij dikke patienten te verkiezen boven de abdominale.

Het ware misschien beter geweest de pyelotomie uit te stellen tot een tweede tempo, terwijl in het eerste tempo beter de gelijktijdige dorsale bijnierexploratie had kunnen plaats vinden.

In tegenstelling met de algemeen chirurgische regel, zo mogelijk geen operatie te ondernemen, indien elders een infectieus proces bestaat, was dat hier juist wel aangewezen.

I-12. H. L. (HM 2.12.1963) geb. 6.10.1943. Vrouw.

Dit meisje werd in de Interne Kliniek onderzocht wegens toenemende adipositas, onvoldoende groei, oligomenorrhoe.

Onderzoek: affect labiliteit, opgezet gelaat met praeauriculaire vetophoping, geen striae, atrophische huid op de handruggen. Bloeddruk: 150/110 135/80.

Bloed: Hb. 14.5 gr. %, haematocriet 41.5 %.

Electrolyten: normaal. Ureum: 46 mgr. %

Urine:	17-keto's	17 OHS
basaal	30.6 mgr./24 u.	25.0 mgr./24 u.

suppressie 2½ mgr. dexamethason

2e dag	4.7	„	10.3	„
--------	-----	---	------	---

3e dag	10.3	„	6.5	„
--------	------	---	-----	---

stimulatie 75 I.E.

na 2 dagen	25.8	„	44.0	„
------------	------	---	------	---

	33.9	„	50.0	„
--	------	---	------	---

Bloed:	cortisol	corticosteron
--------	----------	---------------

9 uur	6,14 gamma/100 ml	0,08 gamma/100 ml
-------	-------------------	-------------------

17 uur	10,23 gamma/100 ml	0,23 gamma/100 ml
--------	--------------------	-------------------

Rf.: Thorax: geen afwijking, lumbale wervels kalkarm.

Handen: leeftijd 13 jaar. Sella: dorsum ijl.

I.v.p. geen afwijkingen.

Fundus oculi: hypertensie graad I, met art. ven. ratio  $\frac{1}{2}$ .

Diagnose: syndroom van Cushing door schorshyperplasie.

Een jaar tevoren was patiënte onderzocht, waarbij identieke gegevens waren verkregen.

Ook toen was er suppressie met  $2\frac{1}{2}$  mg. dexamethason.

ADVIES: thans totale adrenalectomie, omdat er klinische progressie was, die o.m. tot uiting kwam in stilstand van de groei.

OPERATIE 3.13.1963 (VAN DE STADT): Buikligging.

Links: paravertebrale snede, beginnend bij de 10e rib, distaal afbuigend naar lateraal. Resecties 11e en 12e rib. Pleura even geopend en weer gesloten. Fascia transversa en fascia van Gerota geopend; bovenpool nier naar distaal gehouden; linker bijnier zichtbaar gemaakt, lijkt normaal; wond getamponneerd.

Rechts: identieke incisie. De bijnier lijkt groter, wordt vrijgemaakt van de vena cava, waar een nauw contact mee bestaat. De rechter bijnier verwijderd.

Proefexcisie uit rechter nier.

De even geopende pleura en de laterale opening in het diaphragma gesloten. Tijdens het sluiten pleuraholte drainage, daarna drain verwijderd, wond gesloten.

Vervolgens links ook de bijnier geëxstirpeerd. Ook hier de wond zonder drainage gesloten.

P.A.: ontvangen werden: linker bijnier 5 g. zwaar, rechter bijnier 7 g.

Bij microsc. onderzoek worden geen opvallende bijzonderheden waargenomen. De zona reticularis is plaatselijk duidelijk zichtbaar en dan uit compacte cellen opgebouwd. De zona fasciculata bestaat uit heldere, vethoudende cellen. Tenslotte kan opgemerkt worden dat de zona glomerulosa duidelijk zichtbaar en mogelijk wat aan de dikke kant is.

De nierbiopsie toonde sporadisch een hyaliene glomerulus. De juxtaglomerulaire apparaten lijken nogal celrijk. Opvallende bijzonderheden zijn er echter niet.

In de Interne Kliniek werden bovendien de corticosteroïde gehalten in de beide bijnieren bepaald (volgens LOUIS en CONN). Dit onderzoek (mej. JANSSEN) gaf de volgende waarden, waarbij tevens de normale waarden worden vermeld en de waarden, zoals die gewoonlijk bij het syndroom van CUSHING worden gezien:

	Patient		Normaal	Cushing
	Rechts	Links		
cortisol	6.66	6.36	2.663	7.69
cortisone	0	0	0.05	3.02
aldosteron	0	0	0.06	0.13
corticosteron	1.25	0.09	1.66	0.94

(alle waarden in microgram per gram weefsel)

Op grond van deze uitkomsten kan worden geconcludeerd, dat de onderzochte bijnierschors inderdaad hyperfunctie vertoonde, al was dit in de macroscopische en microscopische beelden niet tot uiting gekomen.

Het postoperatieve verloop was goed. Een kleine randpneumothorax was weldra verdwenen.

Tien dagen na de operatie werd patiënte voor het instellen van de substitutietherapie in de Interne Kliniek opgenomen.

Met het advies, dagelijks  $2 \times 12\frac{1}{2}$  mgr. cortisonacetaat en om de 3 weken 25 mgr. percorten M, werd zij enige weken later in goede toestand ontslagen.

In November 1964 verkeerde patiënte in zeer goede conditie, was niet meer psycholabel, had geregelde menses, geen pigmentaties. De epiphysairlijnen waren nu gesloten.

COMMENTAAR: De dorsale bilaterale exploratie in één tempo bleek hier zeer goed te voldoen.

Dit meisje was een voorbeeld van een patiente met een typisch syndroom van CUSHING met macroscopisch en microscopisch normale bijniere.

CONCLUSIE: Dorsale exploratie van beide bijniere ter behandeling van patienten met het syndroom van CUSHING is te verkiezen boven abdominale.

Het vinden van uiterlijke normale bijniere pleit niet tegen pathologie daarvan.

### I-13. M. J.-A. (HM 9.4.1959) geb. 9.9.1901. Vrouw.

Patiente werd op 57-jarige leeftijd in de Interne Kliniek opgenomen met typische verschijnselen van bijnierschorshyperfunctie (syndroom van CUSHING): de laatste tijd was het gelaat dikker en roder geworden, haaruitval, snel vermoeid, hoofdpijn, oedeem aan de benen. Na lichte traumata blauwe huidverkleuringen. Sedert 2 jaar was het bekend, dat zij leed aan diabetes, sedert één jaar aan hypertensie.

In 1957 onderging zij een cholecystectomie wegens galstenen.

Bij onderzoek werd o.m. gevonden een positief symptoom van RUMPEL-LEEDE, bloeddruk 185/105.

Electrolyten: Na 146.9, K 3.9 en Cl 98.3 m aeq./l.

17 ketosteroiden 128.9 mgr./24 uur

17 hydroxysteroiden 9.5 mgr./24 uur

Na suppressie met triamcinolon trad geen daling van de hoeveelheid bijnierschors-metabolieten in de urine op.

Rf.: Wervels kalkarm. Sella turcica: klein.

I.v.p.: geen afwijkingen.

R.P.P.: Rechts niet te beoordelen. Links duidelijke bijnierschaduw, zonder bijzonderheden. Op snede 9 van achteren een pruimgrote, kogelronde schaduw boven de linker nier.

DIAGNOSE: De hoge uitscheiding van 17 ketosteroiden, niet geremd door triamcinolon, maakt het bestaan van een maligne schorstumor zeer waarschijnlijk. Het klinische beeld – dat van een CUSHING syndroom – wijst op een overmaat van gluconeogenetische corticosteroiden. Het niet-verhoogde gehalte van 17-hydroxysteroiden is hiermee niet in overeenstemming (berust vermoedelijk op een laboratoriumfout).

ADVIES: exploratie van beide bijniere.

OPERATIE: 13.4.1959 (VAN DE STADT): Dwarse bovenbuiksne.

De rechter nier leek fors, doch er was geen bijnier te voelen. Daar op grond van het röntgenbeeld een tumor links werd verwacht, werd nu eerst links geëxploreerd. Door openen van de bursa omentalis, verplaatsing van de flexura lienalis coli naar distaal, van maag, pancreas en maag naar mediaal werd de bijnier zichtbaar gemaakt. Deze lijkt niet pathologisch. In de veronderstelling, dat ook rechts niet een macroscopisch pathologische bijnier is, wordt de linker bijnier geëxstirpeerd. Deze blijkt nu zeer klein te zijn.

Thans wordt weer rechts gezocht. Een vergissing is nu duidelijk: het als een grote nier geduide orgaan blijkt nu een met de nier vergroeide bijniertumor te zijn. Deze tumor is goed afgekapseld, de vergroeiing met de nier laat zich goed klieven. Door adhesie met de vena cava ontstaat daarin een scheurtje, dat gesloten kan worden. Er wordt een profexcisie uit de rechter nier genomen.

De wond wordt over een subphrenische drain rechts gesloten. Door deze drain worden antibiotica geïnjecteerd.

P.A.: Rechter bijnier: een 10×15×8 cm. grote, 588 gram wegende, enigszins nier-vormige, plaatselijk knobbelige, vrij goed afgekapselde tumor, van weekelastische consistentie. Op doorsnee een onregelmatig gelobd aspect. Plaatselijk worden duidelijke

bindweefschotten aangetroffen. Er zijn overgangen van bruingeelgroene gebieden naar meer oranjekeurige. Resten van de oorspronkelijke bijnier worden niet aangetroffen. Microscopisch: Plaatselijk adenomateuze gebieden, daarnaast gebieden zonder enige structuur. Opvallend is de sterke polymorphie der cellen. Naast cellen met een nog enigszins normale bouw worden cellen aangetroffen met monsternuclei, waarin meerdere grote nucleoli en soms ook vacuolen te zien zijn. Er zijn veel 2- en meerkernige cellen en talrijke mitosen.

Diagnose: carcinomateuze ontaarding van een bijnierschorsadenoom.

Linker bijnier: gewicht 4 g., schors smal, zona reticularis zeer dun.

Microscopisch: Opmerkelijk is het totale ontbreken van de zona reticularis.

Nier: Er is enige arterio- en arteriolasclerose, zonder duidelijke atrophie van nierweefsel.

VERLOOP: Postoperatief werden antibiotica gegeven en cortisonacetaat in dalende dosering.

Het directe verloop was ongestoord, de bloeddruk daalde tot 140/70.

Tijdens de verdere controle bleek het mogelijk de substitutietherapie te staken (1 maand na de operatie). Dit wees reeds op metastasering.

In december 1959 is patiënte overleden.

Bij obductie werd gevonden: Metastasen van het schorscarcinoom in de lever, in de long en in de para-aortale lymphklieren. Vena cava - en venae femorales thrombose. COMMENTAAR: Onopgelost is de vraag, waardoor de uitscheiding van 17 hydroxysteroiden zo laag was. De bij het röntgenonderzoek gevonden schaduw kan niet de tumor, doch zal wel de milt zijn geweest. Bij operatie werd aanvankelijk het rechter bijniergebied te vluchtig onderzocht. Voorlopig onverklaarbaar is dat juist de zona reticularis van de rechter bijnier verdwenen bleek te zijn. De vraag doet zich voor, of tijdens de galblaasoperatie in 1957 deze bijniertumor reeds ontdekt had kunnen worden, en, of er toen reeds aanwijzingen waren om in die richting te zoeken. Zij had toen al diabetes.

CONCLUSIE: De mogelijkheid bestaat, dat een bijniertumor ten onrechte voor een nier wordt aangezien.

#### I-14. G. v. d. D.-v. D. (HM 7.5.1965) geb. 30.9.1923. Vrouw.

Na een ingewikkelde voorgeschiedenis (1957 anaemie tengevolge van profuse menses, behandeld met bloedtransfusies, 1959 polyglobulie, 1962 proefexcisies ovaria (STEIN-LEVENTHAL?): path. anat. geen afwijking, 1963 totale hysterectomie na radium-voorbestraling wegens adenocarcinoom, diabetes mellitus, 1964 parese links door thrombo-emboli in art. cerebri media) werd patiënte verdacht te lijden aan het syndroom van CUSHING. Onderzoek: suppressie met 2,5 mg dexamethason. Advies: controle. Mei 1964: snel vermoeid, soms pijn in de nek, oorsuizen, duizelig. Geen parese meer. Geen kinderen. Geen diabetes mellitus in de familie.

Onderzoek: vollemaans-gezicht, Tensie: 160/100, pols 76 /min. verse striae, geen blauwe plekken. Zeer dunne huid op de handrug, geen hirsutisme, geen oedeem. Fundus oculi: hypertensie graad I.

Laboratorium: Hb 17,3 gr%, mH 49 %.

Na 140,5, K 4,32 Cl 105,4 maeq/l Ureum 31 mg % Creatinine: 0,90 mg %.

Amandelzuur-quotient: 2,63

Plasma-cortisol: 8 uur 24 mg %, 16 uur 23 mg %

8 uur 27 mg %, 16 uur 28 mg %

Urine (per 24 uur)

datum	medicatie	17-keto's	17-hydroxys.
10-4	geen	17,3 mg	32,9 mg
11-4	dexam. 2,5 mg	28,5 mg	19,2 mg

13-4	idem	12,3 mg	12,5 mg
15-4	ACTH 75 E	29,3 mg	83,1 mg
16-4	idem	49,0 mg	107,7 mg
22-4	geen	15,3 mg	26,2 mg
23-4	geen	27,5 mg	22,0 mg
25-4	dexam. 8 mg	7,5 mg	9,0 mg
26-4	idem	8,4 mg	5,2 mg

Rf.: thorax geen afwijking, wervels: geen afwijking, sella: gaaf, klein.

I.V.P.: nieren normale contouren; geprojecteerd op de bovenpool van de rechter nier een ronde, pruimgrote schaduw, geen verdringing van het pyelumsysteem

DIAGNOSE: 1. bijnierschorshyperfunctie waarschijnlijk tengevolge van hyperplasie, mogelijk van een adenoom.

2. diabetes mellitus.

De diagnose is gesteld op grond van: het klinische beeld, het ontbreken van het dag-rhythme van het plasma-cortisol, de sterke ACTH-stimulatie en de duidelijke suppressie met 8 mg dexamethason (en onvoldoende suppressie na 2,5 mg dexamethason).

ADVIES: exploratie van beide bijniere. Een adenoom rechts is niet onmogelijk, maar ook niet uitgesloten.

OPERATIE: 11.5.1965 (VAN DE STADT): Patiente in buikligging.

*Rechts*: gebogen paravertebrale snede van 10e rib naar distaal ombuigend langs onder-rand 12de rib. Subperiostale resectie van 11e en 12e rib. Pleura even geopend en weer gesloten. Resectie 10e rib. Pleura opgeschoven. Perirenale vetkapsel geopend. Bovenpool nier naar distaal gehouden. Bijnier goed zichtbaar (afb. 9b): lijkt fors, geen adenoom, doch centraal wel een kleine verhevenheid. Tampon.

*Links*: zelfde incisie, doch zonder resectie 10e rib. Pleura niet geopend. Meer vet dan rechts. De bijnier lijkt meer met het vet vergroeid te zijn. Lijkt kleiner dan rechts. Geen adenoom. Tampon.

*Rechts*: de bijnier verwijderd, enkele arteriën moesten worden onderbonden en tenslotte de vena suprarenalis. Nierbiopsie.

De bijnier bevat een klein adenoompje en een tumortje in het merg. Wond gesloten zonder drainage.

*Links*: bijnier verwijderd. Ook deze blijkt een klein mergtumortje te bevatten. Bij het verwijderen van deze bijnier scheurt de v. suprarenalis. De bloeding staat na tamponade. Wond in lagen gesloten zonder drainage.

VERLOOP: aanvankelijk temperatuursverhoging. Na 1 dag normaal. Postoperatief cortisonacetaat, naderhand ook docatrimethylacetaat, prophylactisch sintrom (in verband met het vroegere vaataccident).

17.5.1965: terug naar de Interne Kliniek.

P.A.: Rechter bijnier: 7,5 g. toont in de schors een 14 mm groot, geel knobbeltje. Linker bijnier: 6,8 g. op doorsnede een normaal aspect. Bij microsc. onderzoek blijkt dat de kapsel wat fibreus verdikt is. De zona glomerulosa is zonder bijzonderheden. De zona fasciculata is uit gevacuoliseerde cellen opgebouwd, niet afwijkend van structuur. De zona reticularis bevat compacte cellen, is mogelijk iets verbreed. Het knobbeltje blijkt een uit gevacuoliseerde cellen opgebouwd adenoompje te zijn.

Nierbiopsie: flinke arteriolasclerose met atrofie van parenchym.

De zone-indeling van de schors en ook het toekennen van zona fasciculata-kenmerken aan het schorsadenoompje wordt gesteund door het hier uitgevoerde enzym-histochemisch onderzoek. Het gevacuoliseerde aspect van fasciculata en adenoompje in deze enigszins hyperplastische bijniere past zeer wel bij de klinisch gevonden CUSHING-symptomen. Aanwijzingen voor maligniteit zijn er niet.

De nierbiopsie toont flinke, vnl. arteriolasclerotische nephro-cirrhose.

Het juxtaglomerulaire apparaat is onopvallend.

Het tubulusepitheel toont geen bepaalde afwijkingen, die voor dissociatie der bloed-electrolyten significant zouden kunnen zijn. Er is een enkel kalkconcrement, maar geen sterkere verkalking, zoals bij CUSHING wel kan worden gevonden.

Diagnosis anatomica:

Hyperplasia et adenoma zonae fasciculatae adrenum.

Nephrocirrhosis arteriosclerotica.

COMMENTAAR: omdat de prognose van het onbehandelde syndroom van CUSHING zo slecht is en omdat patiente al een cerebraal vaataccident had gehad, is hier toch tot operatieve behandeling overgegaan, ondanks het feit, dat patiente een uteruscarcinoom in de voorgeschiedenis had.

Voor de op het i.v.p. gevonden schaduw werd geen verklaring gevonden.

Volgens de methode van LOUIS en CONN werden de corticosteroiden gehalten in de bijnieren bepaald (Mej. JANSEN).

Deze gehalten waren, per gram weefsel:

	Rechter bijnier	Linker bijnier
Cortisol	25.5-30.0 $\mu$ g	6.6-10.8 $\mu$ g
Cortison	0.5- 0 „	0 „
Corticosteron	2.1- 3.8 „	1-2.3 „
Aldosteron	0	0



## PRIMAIR ALDOSTERONISME

II-1. J. H. J. F. (HM 31.12.1955) geb. 5.7.1938. Man.

Het waren niet bepaalde klachten, waarvoor deze 17-jarige jongen ter onderzoek in de Interne Kliniek werd opgenomen, doch een bij sportkeuring geconstateerde hypertensie. Uit de nauwkeurige anamnese bleek, dat er toch enkele klachten waren: hoofdpijn, vooral tijdens inspanning en bij warmte, een enkele keer neusbloeding, frequente mictie – door hem toegeschreven aan veel drinken – dus polyurie en polydipsie. Hij had opgemerkt, dat tijdens zingen een prikkelend gevoel ontstond in vingers en tenen en dat de vingers onwillekeurig tegen elkaar kwamen te liggen. Bovendien kreeg hij dan een stijf gevoel in de kaken. Hij gebruikt een normaal dieet.

Onderzoek: T 260/100 180/110.

Na hyperventilatie: Chvostek positief.

Goede nierfunctie.

Electrolyten in serum: Na 142–150 m aeq./L.

K 1.7–2.6 m aeq./L.

Cl 100.3 m aeq./L.

Ca 9.9–10.2 mgr.%, P 4.86 mgr.%.

Alc. res.: 57.4–52.1 vol.%. PCO<sub>2</sub>: 30.4–35.2

Urine: 17 keto's Aldosteron

11.9 mgr./24 uur. 34 gamma/24 uur.

ACTH proef: normale daling van eosinophielengetal.

Glucose curve: verloopt niet geheel normaal. BM + 20 %. P<sub>H</sub> urine: 7.1.

Fundus oculi: papil oedeem; wat vernauwde en geslingerde vaten.

Benzodioxan en regitine proeven: geen aanwijzingen voor phaeochromocytoom.

Consult neuroloog: vlug optredende spiervermoeibaarheid.

Röf.: handwortel: leeftijd 13½ jaar.

Sella turcica: niet vergroot.

I.v.p.: normaal.

R.P.P. Links misschien grote bijnierschaduw.

Na 4 dagen 6 gr. KCl per os vrijwel geen verandering in het K gehalte van serum.

DIAGNOSE: primair aldosteronisme, vermoedelijk door adenoom van de linker bijnier.

ADVIES: adrenalectomie links.

OPERATIE: 3.1.1956 (EERLAND):

*Links*: Lumbotomie, resectie 12e rib. Pleura en peritoneum even open. Forse bijnier, doch geen adenoom. 9/10 resectie. Drain. Patient gedraaid.

*Rechts*: Geen ribresectie. Bijnier lijkt normaal. Totale adrenalectomie. Drain.

P.A.: Linker bijnier 7,910 g., rechter bijnier 8,040 g. In beide bijnieren valt op dat, hoewel het beeld wisselend is, de zona glomerulosa abnormaal is. Verbrede gedeelten met tubulaire structuren wisselen af met gedeelten waar geen verbreding kan worden vastgesteld.



De zona fasciculata bevat gevacuoliseerde, vethoudende cellen en is vooral breed in de linker bijnier. De zona reticularis is in beide bijnieren zichtbaar, lijkt niet verbreed. Nierbiopsie: er is duidelijke arteriolsclerose. Enkele glomeruli zijn hyaliene. Er zijn haardjes met tubulusatrofie en bindweefsel-vermeerdering. De juxtaglomerulaire apparaten zijn soms duidelijk zichtbaar. Of ze te celrijk zijn is moeilijk te beoordelen op deze kleine, beschadigde biopsie. De veranderingen zijn te verklaren op grond van arteriolsclerose bij hypertensie.

**VERLOOP:** Het postoperatieve verloop was ongestoord. 9 dagen na de operatie vond de oogarts reeds geringe vermindering van het papiloedeem.

Het K-gehalte in het bloed is genormaliseerd, de bloeddruk tot 150/90-135/85.

Controle 3 jaar later in de Interne Kliniek gaf normale uitkomsten van bloeddruk, electrolyten, pH en aldosteron, ook na zoutrijke voeding en na een ACTH-toediening. Het aldosterongehalte was toen 10 gamma/24 uur. Ook de uitscheiding van 17-ketosteroiden en 17-hydroxysteroiden was normaal.

De achtergelaten bijnierrest bleek dus voldoende te functioneren. Daar recidief niet is uitgesloten, blijft patient onder controle.

**COMMENTAAR:** allereerst was opvallend het ontbreken van subjectieve klachten. Misschien zouden bij het daadwerkelijke beoefenen van de sport, waarvoor de keuring werd ondernomen, wel tot uiting zijn gekomen. Het is de vraag of de grote schaduw op het tomogram inderdaad de linker bijnier is geweest. Deze was in feite nauwelijks groter dan de rechter.

Merkwaardig is het voorkomen van papiloedeem bij geringe klachten. De in de literatuur (MILES 1961) wel genoemde slechte prognose bij reeds bestaand papiloedeem blijkt in dit geval niet te moeten worden gesteld.

**CONCLUSIE:** De verschijnselen van hypertensie samen met de polydipsie, polyurie en de symptomen van tetanie by hyperventilatie stellen de diagnose aldosteronisme op de voorgrond.

II-2. E. v. H.-E. (HM 26.1.1939) geb. 10.11.1896. Vrouw.

Patiente werd opgenomen in de Interne Kliniek op 15.10.1958 wegens toenemende atrofie van de spieren, vooral van schouder, bekken en romp. Haar diabetes was bekend.

Het algemeen onderzoek leverde geen bijzonderheden. T 250/135-160/70 mmHg. Fundus oculi: behalve licht positieve Gunn links en rechts geen bijzonderheden. Nierfunctie: normaal.

R.P.P. Sinaasappelgrote, driehoekige schaduw boven de linker nier.

**DIAGNOSE:** Op grond van een licht verhoogde aldosteronuitscheiding en hypokaliaemie werd de diagnose gesteld op het syndroom van mineralo-corticoïd excess met een adenoom van de linker bijnierschors als oorzaak van dit primair aldosteronisme.

**ADVIES:** Adrenalectomie links.

**OPERATIE:** 28.1.1959 (EERLAND):

*Links:* Lumbale snede. Resectie 12e rib. De linker bijnier is normaal en klein.

In de bovenpool van de linker nier wordt een citroengele cyste gevonden. Van de linker bijnier wordt  $\frac{1}{4}$  verwijderd (als proefexcisie). De cyste wordt afgeknipt. Uit de nier wordt een proefexcisie genomen.

*Rechts:* door een opening in het peritoneum wordt het gebied van de rechter bijnier gepalpeerd. Deze lijkt normaal.

**VERLOOP:** Postoperatief is het K-gehalte van het bloed omstreeks 4,6 m aeq/l, het Na-gehalte wisselend van 151 tot 123 m aeq./l. Het ureumgehalte van het bloed is normaal. 13 dagen na de operatie wordt onder locale anaesthesie een secundaire wondhechting verricht.

P.A.: ontvangen werd een klein, wat flarderig stukje bijnier. Bij microsc. onderzoek blijkt het grootste gedeelte overeen te komen met sterk gevacuoliseerde cellen van de mogelijk verbrede zona fasciculata. De zona reticularis wordt niet gevonden. De zona glomerulosa is plaatselijk dun en nauwelijks te zien, op andere plaatsen duidelijk zichtbaar en wat breder dan normaal. Verder werd een fibreuze cystewand ontvangen, waarin bij microscopisch onderzoek atrophische nierresten werden aangetroffen.

De nierbiopsie bevat een klein cystetje. Het nierparenchym toont flinke atrophie met gedeeltelijke en geheel gehyaliniseerde glomeruli, tubulus atrophie en bindweefsel toename. Er is flinke arterio- en arteriolosclerose. Enkele niet-atrophische gebieden tonen duidelijk ontwikkelde juxtaglomerulaire apparaten.

In 1962 werd patiënte weer in de Interne Kliniek opgenomen. De verlammingen van de benen zijn niet verbeterd, de armen enigszins. Kort voor deze opneming was zij gevallen, had hevige pijn in de benen door dubbelzijdige supracondylaire fracturen.

Men vond nu als electrolytenwaarden: Na 129.0, K 3.58, Cl 99.3 m aeq./l.

Ureumgehalte: 18 mgr. %.

COMMENTAAR: De over deze patiënte verkregen gegevens zijn onvoldoende om ook achteraf een zekere diagnose te kunnen stellen. Er bestond met zekerheid een hypertensie (met afwijkingen van de fundus oculi).

De linker bijnier was macroscopisch normaal en microscopisch niet duidelijk pathologisch. De rechter bijnier is niet onderzocht. Het is nu wel gebleken, dat palpatie van een bijnier een onvoldoende basis is voor een goede beoordeling. Kort na de operatie waren de electrolytengehalten van het serum vrijwel normaal. Waarschijnlijk waren de spierparesen te wijten aan een neurologische aandoening.

CONCLUSIE: Niet het röntgenbeeld, maar correct geïnterpreteerde balansstudies zijn de indicatie voor bijnierexploratie.

### II-3. F. E. v. d. L. (HM 15.9.1959) geb. 17.4.1902. Vrouw.

Patiënte, reeds sedert 1946 onder controle van de Interne Kliniek wegens „essentiële hypertensie”, was in de Oogheekundige Kliniek (Prof. Dr H. M. DEKKING) opgenomen wegens thrombose van de vena centralis retinae rechts. Behalve een retinopathia hypertonica vond men een laag K-gehalte van het serum. Zij had geen klachten over spierslapte.

Het in de Interne Kliniek voortgezette onderzoek bevestigde de hypokaliaemie (o.a. het E.C.G.). T 250/155-150/80. Trousseau: positief.

Serum electrolyten:

Na 158 en 149 m aeq./l.

K 3.1 en 2.6 m aeq./l.

Alk. res. verhoogd: 64-78 vol. %, met normale zuurstofverzadiging van het bloed, dus metabole alcalose.  $P_H$  urine: 7.2. Ook na belasting met  $NH_4Cl$  was patiënte niet in staat zure urine te produceren.

Aldosteron uitscheiding sterk verhoogd.

Rf.: Thorax geen afwijking.

I.v.p.: Geen aanwijzing voor grote bijniertumor.

DIAGNOSE: Primair aldosteronisme.

ADVIES: Bijnierexploratie.

OPERATIE: 16.9.1959 (VAN DE STADT): Dwarse bovenbuiksneede, later uitgebreid met paramediane snede rechts.

Rechts: Achterste peritoneum geopend langs duodenum, de bijnier is uiterlijk en palpatoir normaal.

Links: Bijnier opgezocht door opening in het mesocolon; vena renalis vrijgepraepareerd, vervolgens vena suprarenalis. De bijnier lijkt te groot, niet duidelijk een tumor

te voelen. Totale adrenalectomie links: nu is in deze bijnier duidelijk een tumor te voelen. Nierbiopsie.

Penrose drain.

P.A.: Linker bijnier: De linker bijnier (9.42 gram) bevat een elastische, heldergele, platronde knobbel, die op doorsnee een egaal aspect heeft.

Microscopisch: Het grootste deel wordt gevormd door nesten grote cellen met schuimig protoplasma en vrij veel polymorphie – bij Sudan III kleuring zichtbaar gesteld met positief kleurend materiaal. Daarnaast zijn er meer compacte kleine cellen met homogeen paarsrood kleurend protoplasma. Beide celtypes hebben sterke gelijkenis met in de normale bijnier voorkomende beelden. Aan de structuur van het adenoom is niet uit te maken van welke schorslaag de tumor uitgaat.

Het adenoom is omgeven door een dunne kapsel. Er zijn geen tekenen van maligniteit. Op één plaats bestaat samenhang met de omgevende bijnier. Daarin reikt de zona fasciculata op meerdere plaatsen tot aan de kapsel. De zona glomerulosa lijkt versmald. Het merg is normaal.

De nierbiopsie vertoont sterke arterio- en arteriolsclerose. Het tubulusepitheel is soms licht gevacuoliseerd.

VERLOOP: Postoperatief was met toediening van cortisonacetaat in dalende doses het verloop goed. Het electrolytengehalte van het serum was weldra normaal, de urine werd zuur. De postoperatieve controle toonde een volledig herstel aan.

Deze patiënte was de 2e patiënte in Nederland met dit ziektebeeld; de 1e was onze patiënt II-1.

COMMENTAAR: Vóór het bekend worden van het bestaan van aldosteronisme werd patiënte behandeld wegens essentiële hypertensie. Op de hypokaliaëmie was toen niet de aandacht gevallen.

Bij operatie leek de linker bijnier weliswaar wat vergroot, het adenoom is echter pas gevoeld na verwijdering van de bijnier.

De oogklachten stonden hier op de voorgrond; bij de tensiëmeting trad tetanie op. CONCLUSIE: Zonder uitvoerige palpatie van de vrijwel geheel geïsoleerde bijnier is een beoordeling daarvan vrijwel niet mogelijk.

#### II-4. C. B. B. (HM 11.11.1959) geb. 1.3.1910. Vrouw.

Opgenomen in de Interne Kliniek, omdat bij haar papiloedeem en linker hart hypertrophie was gevonden, bleek zij hypokaliaëmie en hypernatraëmie te hebben (K 2.9–3.3 m aeq./l en Na 140–150 m aeq./l).

Bloeddruk: 245/145. Symptoom van TROUSSEAU één keer positief.

Zij klaagde niet over dorst, noch over spierslapt. Uit balansonderzoek bleek een te hoge K uitscheiding met hypokaliaëmie. Onder invloed van aldosteronantagonist bleek de nier wel in staat K te retineren. Aldosteron uitscheiding 10  $\mu$ /24 uur; tijdens extra K-toediening 15  $\mu$ /24 uur.

DIAGNOSE: Primair aldosteronisme.

ADVIES: Bijnierexploratie.

OPERATIE: 13.11.1959 (VAN DE STADT): Dwarse bovenbuiksneede. De galblaas bevat stenen.

Rechts: De vena suprarenalis is klein. De rechter bijnier vertoont geen bijzonderheden.

Links: Nier en bijnier zichtbaar gemaakt door incisie van het mesocolon, craniaalwaarts houden van de pancreasstaart. De linker vena suprarenalis is fors. De linker bijnier is duidelijk vergroot, doch een tumor is hierin niet te voelen, ook niet nadat deze bijnier verwijderd is.

Rechts: Bij exploratie rechts blijkt deze bijnier nu toch groter dan eerst werd gedacht; bovendien is hier een forse vena aan de bovenpool. De rechter bijnier wordt subtotaal

verwijderd. De bovenpool blijft in situ.

Proefexcisie uit de rechter nier.

Daar de galblaas zich in het operatiegebied bevindt, wordt besloten deze te verwijderen. De galwegen zijn normaal.

Tijdens de operatie bleef de conditie goed, doch tegen het einde daalde de bloeddruk tot 150/180, waarvoor noradrenaline werd gegeven. Aanvankelijk herstel.

VERLOOP: Laat in de middag – 6 à 7 uur na de operatie – acute pijn in de rug. Bleek cyanotisch. Bloeddruk: 180/60. De ademhaling wordt insufficiënt: mond-op-mond beademing, dan intubatie. Hartstilstand. Thoracotomie en hartmassage. Defibrillatie, gevolgd door goede contracties en voelbare pols.

Even later echter toch overleden.

P.A.: Linker bijnier: 9 à 10 gram, rechter bijnier: 4.15 gram. Sneevlakken normaal. Geen adenomen.

Microscopisch: Links en rechts geen verschil: bij beide een duidelijk van het normale afwijkend beeld: geen van de 3 schorslagen is opvallend versmald of verbreed. De zona glomerulosa is celrijk en maakt een actieve indruk. Plaatselijk liggen celgroepjes van deze zona tussen het bindweefsel van de fibreuze kapsel, waarbij niet is uit te maken of het hier ingroei in de kapsel betreft of proliferatie van bindweefsel in het bijnierweefsel. De zona fasciculata is onregelmatig van dikte en reikt hier en daar in adenoormachtige formaties tot in de kapsel. Zona reticularis en merg zijn normaal.

Microscopie van de nier: arteriosclerosis renis met sterk verdikte arteriolen en veel hyaline glomeruli. Een eventuele tubulopathie is door weefselbeschadiging niet te beoordelen.

OBDUCTIE: 2½ gram restant van de rechter bijnier. Een wond in de sterk vergrote ventrikel was bij hartmassage ontstaan. Er bestond geen tubulopathie. Wat de doodsoorzaak betreft meent de patholoog-anatoom, dat de omvang van de verrichte operatie voor deze vrouw – in toch niet optimale conditie – te groot was.

COMMENTAAR: Patiënte had papiloedeem. Volgens MILES (1964) zou dit bij primair aldosteronisme zeer zelden voorkomen.

Voor de acute hartstilstand is eigenlijk geen verklaring gevonden. Misschien is de aanvankelijke tensiedaling verkeerd beoordeeld en was een cardioplegicum of een bloedtransfusie meer aangewezen dan noradrenaline, bij deze, mogelijk ten gevolge van het kaliumtekort in slechte toestand verkerende hartspier.

## II-5. M. M. U. (HM 15.3.1960) geb. 13.11.1914. Vrouw.

Reeds jaren klachten over hoofdpijn, duizeligheid, vermoeidheid, dyspnoe, polyurie, slechter wordende visus. Kort voor de opneming in de Interne Kliniek (19.1.1960) een vluchtige hemiparese links. Patiënte zou sedert haar 16e jaar – na de eerste graviditeit – een nierlijden hebben.

Bij opneming: T 300/145. TROUSSEAU: positief.

Fundus oculi: chorioidea sclerose met spastische arteriën.

Regitine proef: negatief.

Rf.: brede kromme aorta.

I.V.P.: slechte vulling van beide pyela.

R.P.P.: misschien een afwijking in het gebied van de linker bijnier.

Electrolyten in serum: Na 136.5, K. 2.65 m aeq./l.

Ureum: 0.85 g./l. Alk.res.: 60.5 Vol.%. Aldosteronuitscheiding: verhoogd.

DIAGNOSE: Primair aldosteronisme.

ADVIES: Bijnierexploratie, ondanks het grote risico bij deze patiënte.

OPERATIE: 15.3.1960 (VAN DE STADT): Dwarse bovenbuiksneede.

*Links*: Bijnier benaderd door mesocolon. Deze bijnier lijkt groter dan normaal, wordt verwijderd.

*Rechts*: Bijnier is bij palpatie normaal. De vena suprarenalis gaat zeer hoog af naar de vena cava inferior.

De distale helft van de rechter bijnier gerececeerd.

Proefexcisie uit rechter nier.

P.A.: Het deel van rechter bijnier weegt 2.6 gram.

Linker bijnier: 10,15 g. Macroscopisch geen afwijking. Schorsadenoompje.

Microscopisch: in beide bijnieren zeer lipoidrijk schorsweefsel, ook in de zona reticularis.

De zona glomerulosa is sterk wisselend in breedte, de zona fasciculata reikt plaatselijk tot aan de kapsel. In de schors nodulusvorming.

Merg: geen afwijking.

Diagnose: schorshyperplasie.

Rechter nier: arteriosclerosis renis.

VERLOOP: Overeenkomstig het vóóroverleg werd patiënte na de operatie ter verdere verzorging naar de Interne Kliniek overgebracht.

Zij is daar na enige weken overleden, vermoedelijk tengevolge van een postoperatieve thrombose.

Obductie: thrombose vander rechter nier-arterie; pyelonephritische schrompelnier links.

COMMENTAAR: Retrospectief moet hier worden overwogen of niet een aldosteronisme bestond tengevolge van unilateraal nierlijden. Een aortographie zou dit misschien hebben aangetoond. Overigens was dit ziektebeeld ten tijde van de operatie van deze patiënte nog niet bekend.

CONCLUSIE: bij lang bestaand nierlijden, gepaard met aldosteronisme, is de aortographie voor de differentiaaldiagnostiek van de aetiologie van grote betekenis.

II-6. J. G. (HM 14.11.1964) geb. 15.4.1908. Man.

Sedert 1962 klachten over: duizeligheid, palpitations, anguineuze bezwaren, soms wat last van spierslape en paraesthesieën; geen dorst.

Aanvankelijke therapie: esidrex, zoutarm en suikervrij dieet. De behandeling met esidrex heeft niet tot spierpareses geleid; werd naderhand gestaakt.

Opneming Interne Kliniek 23.10.1964: nu wel polyurie.

Onderzoek: T 160/100. TROUSSEAU: positief.

E.C.G.: typisch voor hypokaliaemie.

Electrolyten: Na 140, K. 2.8, Cl 97 m aeq./l.

Ca 9.3 mgr.% P: 2.5 mgr.%. P<sub>H</sub>: 7.45. PCO<sub>2</sub>: 41.4.

Rf.: thorax normaal.

I.V.P.: geen bijzonderheden.

Renographie: geen links - rechts verschil.

Aortographie (VAF): sclerotisch veranderde aorta; flink geslingerde nierarteriën; geen stenose.

Samengevat: Matige hypertensie, polyurie, tetanie, hypokaliaemie en hypernatraemie: verbetering van de verschijnselen bij zoutbeperking of bij toediening van een aldosteronantagonist.

DIAGNOSE: Syndroom van CONN.

ADVIES: Bilaterale bijnierexploratie.

OPERATIE: 17.11.1964 (VAN DE STADT): Buikligging. Bilaterale exploratie in één tempo. Paravertebrale boogsleden van 10e rib naar distaal langs onderrand van de 12e rib. Subperiostale resectie van 11e en 12e rib.

*Links*: Bijnier goed zichtbaar; misschien een verdikking te voelen.

*Rechts*: Deze bijnier lijkt iets groter. Wegens de links vermoedelijk gevoelde ver-

dikking wordt deze linker bijnier verwijderd. Nierbiopsie. Spierbiopsie.

Wond gesloten zonder drainage.

Rechter bijnier verder vrijgemaakt. Ook hier een kleine knobbel te voelen: subtotale bijnierresectie inclusief de knobbel.

Wond gesloten – ook zonder drainage.

Delen van beide bijnieren met het adenoorn werd bewaard voor chemisch onderzoek, het andere gedeelte werd onderzocht door de patholoog-anatoom:

*Linker bijnier*: Een fragment van 2 gram: micr. onderzoek: enige fibreuze verdikking der kapsel. De schors is matig versmald. Een goede morphologische zone-verdeling is noch in de H-E. – noch in de reticuline- of vetkleuring aan te geven. Het merendeel der schorscellen is gevacuoliseerd, bevat vetstoffen, waarbij verspreid dubbelbrekende kristallen worden aangetroffen. Het merg toont geen opvallende afwijkingen. Rond de bijnier worden arteriolen met flinke wandverdikking gezien.

*Rechter bijnier*: de knobbel gaat ook histologisch van de schors uit. Van welke laag is histologisch niet te beoordelen. De cellen van de knobbel zijn flink gevacuoliseerd, vethoudend, met een soortgelijke verdeling van dubbelbrekend vet als de overige schors. Er is vooral in het centrum enige kernpolymorphie. De niet betrokken schors is analoog aan de linker bijnier.

De *nierbiopsie* toont uitgebreide sclerose met dikwandige arteriën en arteriolen, gehyaliniseerde glomeruli, periglomerulaire fibrose, littekenvorming en atrophie van de tubuli. Ook is er duidelijke vacuolaire degeneratie van proximaal tubulus-epitheel, dat aan hypokaliaemie kan worden toegeschreven.

Opvallende juxtaglomerulaire apparaten worden niet aangetroffen. De *spierbiopsie* toont geen afwijkingen.

Resultaat van het *chemisch* onderzoek van het steroïd gehalte in bijnieren en adenoorn in microgram per gram weefsel:

	aldosteron	corticosteron	cortisol	cortison
adenoorn	1,25–1,5	15	11,25	0
rest R bijnier	0	6	15–11,9	0,18
L bijnier	0	7,82	17,4–17,4	0,21–0,43

**VERLOOP**: Postoperatief geen bijzonderheden. Negen dagen na de operatie is patient weer in de Interne Kliniek opgenomen ter beoordeling van de functie van het resterende bijnierweefsel.

De substitutie: cortrophine zink en cortisonacetaat werd geleidelijk verminderd. Glucosebelastingcurve: 90-153-171-160-112-117 mgr.%. Patient werd 14.12.1964 in goede toestand ontslagen met het advies  $2 \times 12.5$  mgr. cortisonacetaat per os te gebruiken – te verhogen bij intercurrente ziekten – benevens een dieet met ruim zout. De diabetes was genezen.

Zes weken na ontslag uit de Interne Kliniek verkeerde patient in goede conditie – met normale electrolytegehalten in het serum. De substitutie bestond in  $\frac{1}{2}$  tablet cortisonacetaat ( $12\frac{1}{2}$  mg) per dag – bij intercurrente infecties etc. te verhogen tot 2 à 3 tabletten (75 mg).

**COMMENTAAR**: de bilaterale operatie in één tempo verliep – ook postoperatief – zonder complicaties.

De bijpalpatie links verondersteld tumor was er in feite niet, rechts was dit wel het geval. Het ware dus beter geweest de – achteraf normale – linker bijnier te sparen, zodat vermoedelijk substitutie overbodig zou zijn geweest.

Gezien de reactie op ACTH is te verwachten, dat deze patient binnenkort geencortisonacetaat meer nodig heeft.

**CONCLUSIE**: achteraf gezien was de ingreep aan de linker bijnier overbodig. Dubbelzijdige exploratie is echter steeds gewenst, omdat adenomen bilateraal kunnen zijn.

II-7. H. H. D. (HM 18.4.1962) geb. 31.7.1912. Vrouw.

Deze patiente is beschreven in Hoofdstuk V pag. 25.

COMMENTAAR: Aanvankelijk behandeld wegens hypertensie en tachycardie, werd het syndroom van Conn bij deze patiente duidelijk na het gebruik van normaal of zoutrijk dieet.

CONCLUSIE: deze patiente had het zeldzame beeld van mineralocorticoid excess tengevolge van schorscarcinoom.

De diagnose was praecoperatief gesteld.

Door vrij stevige vergroeiingen leverde de exstirpatie van de 260 g. wegende tumor enige moeilijkheden op.

De gewoonlijk slechte prognose werd ook hier bewaarheid.



## PHAECHROMOCYTOM

III-1. J. F. M. B.-B. (HM 6.12.1939) geb. 6.11.1901. Vrouw.

Patiënte was in oktober 1936 onderzocht – in het R.K. Ziekenhuis te Groningen – door de internist ENGELKES wegens sedert 8 jaar toenemende klachten: gauw moe, soms licht in het hoofd, onprettig gevoel in de hartstreek. Sedert een jaar kwamen de klachten voor in aanvallen – met een interval van enige weken of maanden. Er was geen aanleiding tot deze aanvallen bekend. Soms traden ze op in de slaap.

Zo'n aanval ging gepaard met de volgende verschijnselen:

- 1e. onaangenaam gevoel in de hartstreek, soms heftige pijn, uitstralend naar de rug; niet naar de armen;
- 2e. onregelmatige pols;
- 3e. zij wordt doodsbleek („trekt weg”);
- 4e. syncope, soms bewusteloos, zonder incontinentie;
- 5e. soms angstig.

Patiënte had 2 gezonde kinderen.

Onderzoek: T 160/95–125/75; na een aanval 180 systolisch.

Rf.: buikoverzicht: tumor van de rechter bijnier?

Ureumgehalte van het bloed: 220 mgr./l.

B.M. +9 % +3 %.

Op 24 oktober 1936 werd patiënte uit het ziekenhuis ontslagen met de diagnose: paraganglioma van het merg van de rechter bijnier.

6 december 1939 opneming in de Chirurgische Kliniek.

R.P.P.: Boven de rechter nier een schaduw, vermoedelijk een tumor.

OPERATIE: 4. 12.1939 (EERLAND): Dwarse bovenbuiksnede.

*Rechts* werd een citroengroot phaeochromocytoma gevonden en geëxstirpeerd.

De *linker* bijnier was normaal. Op 26 december 1939 werd patiënte in goede conditie ontslagen met een bloeddruk van 130/90. Zij had geen aanvallen meer gehad.

Over deze patiënte is betreffende het verdere verloop niets bekend. Ook is geen rapport van een pathologisch-anatomisch onderzoek meer te vinden.

COMMENTAAR: Patiënte heeft waarschijnlijk geleden aan paroxysmale hypertensie ten gevolge van een phaeochromocytoma. De bloeddruk zal vermoedelijk tijdens een aanval hoger geweest zijn dan de genoteerde waarden. Volgens de aantekeningen heeft patiënte niet gereageerd op de retroperitoneale insufflatie, noch schijnt de inleiding van de narcose of de operatie zelf enige invloed in die zin te hebben gehad.

CONCLUSIE: Dit eerste in 1939 in de Kliniek geopereerde geval van phaeochromocytom was een succes.

III-2. H. D. (HM 4.2.1956) geb. 28.6.1941. Man.

Enkele jaren last van hoofdpijn, nu in aanvallen die duren van 5 minuten tot een halve dag, gepaard gaande met sterk zweten.



Interne Kliniek (3.1.1956): Magere, nerveuze jongen met een roodvlekkig gezicht. Te klein voor zijn leeftijd. Iets exophthalmus. T 175/125 aan de armen, 205/165 aan de benen. P. 98. B.M. +25.

Urine: 17 ketosteroiden 3.9 mgr./24 uur.

Glucosebelastingcurve: iets te hoge stijging.

Rf.: Thorax: iets prominierende aortaboog.

Sella turcica: normaal Handwortel 11 jaar.

R.P.P.: Geen duidelijk vergrote bijnieren. Misschien rechts iets fors.

I.V.P.: Geen afwijkingen.

E.C.G.: Geen duidelijke afwijking.

Fundus oculi: retina oedeem, multiple haemorrhagieën, exsudaten, nauwe arteriën, gestuwde venen.

Regitine- en benzo-dioxanproef: sterke daling van systolische en diastolische bloeddruk (gemiddeld 50 mm. Hg.).

De bloeddruk is zeer wisselend: 200/150-250/210 - éénmaal 270/200.

Urine na een aanval: geen afwijking.

Op 25.1.1956 klaagde patient over pijn in de nek, had een positief symptoom van KERNIG. De neuroloog vond sterke eiwitvermeerdering in de liquor cerebro-spinalis.

Familie-anamnese: geen bijzonders. Een neef heeft diabetes.

De diagnose werd gesteld op phaeochromocytoom.

OPERATIE: 6.2.1956 (JULIUS): Dwarse bovenbuiksneede.

Rechts: Op bovenpool rechter nier een mandarijngrote geel doorschinerende zwelling: de bijnertumor. Omgevende vaten worden geligeerd, waarbij druk op de tumor zoveel mogelijk vermeden wordt. De tumor wordt verwijderd. Tensiedaling tot 120/90. Noradrenaline i.v. cortison i.m.

Links: Normale bijnier.

Langs aorta worden geen tumoren gevonden.

Proefexcisie uit linker nier.

Tijdens de operatie werd 100 mgr. cortison en 5 mgr. regitine gegeven.

P.A.: Bijnertumor van  $4.5 \times 3.5 \times 1.5$  cm., 490 mgr. Op doorsnede een geelrode rand van  $1-1\frac{1}{2}$  cm. dikte.

Microscopisch: Grote cellen met ijl protoplasma, grote blazige kern met polymorphie.

In de kern een nucleolus. Korrelig protoplasma. Sporadische mitose.

Bindweefselsschotten met vrij grote vaten; geen ingroei in de kapsel. In het centrum van de tumor enige necrose met een kalkvlek.

Chromaffine reactie: positief.

Met Sudan-kleuring: veel vet; met Schmorl-kleuring: blauwe korreltjes. In een enkele coupe een plekje bijnierschors. Geen kernmerken van maligniteit.

Nier: mogelijk wijde tubuli; geen verdikte vaten.

DIAGNOSE: Phaeochromocytoma glandulae suprarenalis dextrae.

VERLOOP: Postoperatief werd korte tijd noradrenaline gegeven, cortison en antibiotica.

De bloeddruk bleef 140 mm Hg systolisch.

Enige keren trad temperatuursverhoging op, die daalde na verhoging van de dosis cortison. Dit herhaalde zich enkele malen.

Met een bloeddruk van 130/90 en in ook overigens goede conditie werd patient - één maand na de operatie - weer in de Interne Kliniek opgenomen.

De visus was verbeterd, de fundus oculi echter nog pathologisch. Bij ontslag luidde het advies: adreson M 10 mgr. per dag.

Drie maanden na de operatie: tensie normaal, fundus oculi veel verbeterd, adreson M verminderen. Controle in januari 1959: geen afwijkingen meer, behalve pigmentverschuivingen in de fundus oculi. Ook in februari 1963 geen klachten.

COMMENTAAR: Bij deze jonge man met typische klachten ten gevolge van merg-

hyperfunctie is door tijdige operatie een volledig herstel bereikt.

De retroperitoneale insufflatie heeft geen aanval uitgelokt. Zij gaf geen overtuigend beeld. Er was een duidelijke bloeddrukdaling na de exstirpatie van de tumor. Deze werd bestreden met noradrenaline en cortison. Postoperatief was nog enige tijd substitutie met cortison nodig.

### III-3. F. B. (HM 24.6.1957) geb. 3.5.1906. Man.

50-jarige man: Onder neurologische behandeling wegens aanvallen van een moe gevoel en slapte in de benen, met duizeligheid, benauwdheid, soms korte bewusteloosheid. Dikwijls paraesthesie in vingers en tenen. Geen excessief zweten. De aanvallen zouden in verband staan met druk werk en met emoties. De neuroloog heeft deze aanvallen eerst geduid als diencephale epileptische toevallen, doch hij adviseerde een endocrinologisch onderzoek.

De THORN en KEPLER proeven gaven normaal resultaat.

Histamine proef: sterke stijging tot boven 260 m.m. Hg.

Regitine proef: duidelijke daling.

Rf.: Thorax: geen bijzonderheden.

R.P.P.: Rechts duidelijke driehoekige bijniercontour. Linker bijnier niet te beoordelen.

Aan de caudale pool van de rechter nier is een pruimgrote schaduw.

Tijdens het onderzoek in de Interne Kliniek had patient enkele malen een aanval, waarbij de bloeddruk steeg tot 250/120 m.m. Hg.

DIAGNOSE: Phaeochromocytoom met onduidelijke localisatie.

OPERATIE 28.6.1957 (EERLAND): Dwarse bovenbuiksnede.

De beide bijnieren bevatten geen tumor, noch lijken zij vergroot. De buik wordt gesloten. Het verloop was rustig. Wel nog enkele aanvallen van bloeddrukverhoging, waarbij patient wel zweette. Controle in de Interne Kliniek leverde daarna eigenlijk geen bijzonderheden op. Subjectief was patient goed.

Bloeddruk 130/80. Fundus oculi: geen afwijking.

Intussen was de urine voor onderzoek gezonden naar VON EULER, die als volgt rapporteerde: „The adrenaline figure was considerably increased but the noradrenaline figure was normal. This is not typical for a phaeochromocytoma, but suggests central activation of the suprarenal medulla in an attackwise way. We have met a few cases of this kind and so far no tumor has been found on operation. Denervation of the suprarenal might be a way to stop the effects, although it is possible that the attack involves larger parts of the sympathetic as well.”

Een jaar na de eerste operatie onderging patient in de Kliniek een prostatectomie volgens MILLIN onder epidurale anaesthesie. Bijzonderheden, bloeddrukverhoging of andere symptomen van een aanval, deden zich daarbij niet voor.

De aanvallen recideerden echter toch, vooral 's morgens na het opstaan of na het middagmaal, nooit in de namiddag of 's avonds. Het waren nu typische aanvallen met een beklemmend benauwd gevoel in de bovenbuik, moe in de benen, bleek worden, beven, zweten, hartkloppingen.

Derhalve werd een nieuw onderzoek ingesteld:

Aortographie: 1e aanval toen patient op de Röntgentafel werd gelegd; 2e aanval direct na detuberen: bloeddruk 270 systolisch, na regitine 130 systolisch.

Het aortogram toonde geen afwijking, met name geen tumor, geen „pooling”.

Een indicatie tot re-operatie werd nog niet aanwezig geacht.

Toen patient echter zijn werk als kaasmaker niet goed meer kon doen, daar bij het voorover leunen op de kaasbak een aanval werd opgewekt, werd hij weer in de Interne Kliniek opgenomen. Tijdens een aanval was de bloeddruk 250/130 – dalend na regitine.

OPERATIE: 2.11.1960 (EERLAND): Nu werd via een mediane laparotomie aan de onder-

kant van de *linker* nier een gele mandarijngrote tumor gevonden; na ligatuur van de toevoerende grote vaten werd de tumor verwijderd. Het intra-arterieel aangesloten bloeddrukmeetapparaat toonde daarna een daling van ongeveer 300/190 tot 120/60. Tijdens de operatie was nu en dan de bloeddruk tot voor dit apparaat onmeetbare hoogte gestegen. Er werd noradrenaline gegeven, waarop de tensie zich stabiliseerde op ongeveer 130/70. Postoperatief werd per infuus noradrenaline gegeven gedurende 1 dag. De bloeddruk bleef ongeveer 140/70 mm. Hg. 5 dagen na de operatie werd patient overgeplaatst naar de Interne Kliniek.

P.A.: Ovale tumor,  $7 \times 5 \times 3$  c.m., glad van oppervlak, bedekt met korrelig oranjegeel weefsel. Consistentie is week-elastisch. Op doorsnede zeer dunne kapsel onder de oranjegele laag. De tumor is glazig, grijsroze met enkele stuitergrote cysten met een duidelijke wand, gevuld met bloedstolsels. Gewicht 55 gram.

Microscopisch: Grote cellen, met in het algemeen basofiel cytoplasma en blazige kern met duidelijke nucleolus. Daarnaast zijn er kleinere, donkergekleurde, zeer polymorphe cellen, die ten dele ook pycnotische kernen hebben. Talrijke kleinere en grotere bloedruimten, die door de tumorcellen zelf begrensd lijken te worden, en dunne bindweefselsepta. Het geheel is omgeven door een smalle randzone van oedemateuze cellen met kleine donkere kernen: bijnierschorscellen. In de vriescoupe zijn met jodaatkleuring volgens HOLTROP en HÖKFELD in sommige cellen bruine korrels en brokken te zien. Ook in de reticulinekleuring is een zwarte korreling in sommige cellen duidelijk.

Diagnose: Phaeochromocytoma subrenale.

Op het histologisch beeld is het biologisch gedrag van deze tumoren niet te bepalen, doch het is bekend, dat zij zelden maligne degenereren.

VERLOOP: Aanvankelijk zeer goed. Enkele maanden na de laatste operatie moest patient een totale maagexstirpatie ondergaan wegens een verslijmend maagcarcinoom, waarvoor via een thoracoabdominale toegang een oesophagojejunostomie werd aangelegd.

Zes weken later overleed patient aan een empyeem rechts. Er was geen naadlekage, er waren geen metastasen van het maagcarcinoom, noch resten van het phaeochromocytoom.

COMMENTAAR: Bij het zoeken naar een phaeochromocytoom is uitvoerige exploratie van alle mogelijkheden noodzakelijk – met name van het perirenale gebied en het gebied van de sympathische grenstreng.

Hier werd bij de tweede operatie het – extra adrenale – phaeochromocytoom gevonden. Dat hier een extra adrenaal phaeochromocytoom bleek te zijn is merkwaardig in verband met de uitslag van het urineonderzoek door VON EULER. Bij een extra adrenaal phaeochromocytoom zou men juist een verhoogd noradrenaline gehalte verwachten. Verder is het opmerkelijk, dat patient een prostatectomie – en ook de preliminaire cystoscopie – zonder complicaties heeft doorstaan, terwijl de retroperitoneale insufflatie en aortographie wel een bloeddrukstijging veroorzaakten.

De postresectie hypotensie werd met goed gevolg hersteld door toedienen van noradrenaline.

CONCLUSIE: Dit phaeochromocytoom was aanleiding geweest tot symptomen, die aanvankelijk als van neurologische aard werden beschouwd.

Bij normaal lijkende bijniereën moeten ook andere localisaties goed worden onderzocht (Zie ook patient I-13).

#### III-4. L. U. D. (HM 22.12.1958) geb. 3.8.1895. Vrouw.

Patiente consulteerde een internist (HOGEWIND) wegens in frequentie toenemende aanvallen van sterk zweten en een gevoel van flauw vallen. De eerste aanval was

opgetreden, nadat ze een tijd gehurkt had gezeten. Overigens had zij geen bijzondere klachten.

Onderzoek: Subfebrile temperatuur. T 190/100 m.m. Hg.

E.C.G.: „left strain” en enkele ventriculaire extrasystolen.

Het ureumgehalte van het bloed was normaal.

B.M.+73 %.

Rf.: Thorax: flinke verbrede, geslingerde aorta.

I.V.P.: Iets vertraagde uitscheiding. Linker pyelum normaal, rechter nier naar distaal verplaatst en afgeplat. Misschien een abnorme schaduw boven de rechter nier.

Tijdens de pyelographie kreeg patiënte een aanval van sterk zweten, hoofdpijn en misselijkheid, waarbij de bloeddruk steeg tot 285/145 m.m. Hg.

Cold pressor test: Geringe tensiedaling.

In zittende houding was de bloeddruk hoger dan liggend. Na de cold pressor test werd 0.3 c.c. regitine intraveneus ingespoten: de bloeddruk, die 195/100 bedroeg, was na 3 minuten 110/65, 6 minuten na de injectie 230/110, na 10 minuten 230/115 en na 20 minuten 170/80 m.m. Hg.

Fundus oculi: enkele arteriële ruisingen met verschijnsel van GUNN. In elke fundus een klein bloedinkje.

DIAGNOSE: Phaeochromocytoma.

OPERATIE 24.12.1958 (EERLAND): Dwarse bovenbuiksneede.

Rechts wordt op de nier een sinaasappelgrote tumor gevoeld. Voorzichtig wordt deze tumor uitgepraepareerd. De vena suprarenalis wordt geligeerd. De tumor wordt verwijderd. Sterke tensiedaling van 180 tot 40! Na noradrenalineinjecties weer ongeveer 180 mm Hg. De linker bijnier is normaal.

Vóór en tijdens de operatie wordt hydrocortison gegeven, regitine en tenslotte noradrenaline.

P.A.: Gewicht tumor 325 gram, 10×7×5 c.m. Glad oppervlak. Op doorsnee grijsbruin van kleur met bloedingen en geelwitte plekken.

Microscopisch: veldjes grote cellen met blazig protoplasma en grote polymorphe kernen met een nucleolus. Korrelig protoplasma. In het tussen de veldjes gelegen bindweefsel liggen wijde vaatjes. Het tumorweefsel was omgeven door een kapsel. Er waren grote haarden met necrose en plaatselijk was er pyknose van de celkernen. De chromaffine reactie was positief. Met Sudankleuring was er weinig, niet-dubbelbrekend vet. Met de Schmorlekleuring werden geen duidelijke donkerblauwe korreltjes gezien.

Histologisch waren er geen tekenen van maligniteit. De proefexcisie uit de nier was niet goed te beoordelen; er waren geen duidelijke pathologische afwijkingen, met name waren de vaatjes niet verdikt.

Diagnose: Phaeochromocytoma.

In het Rijks-Instituut voor de Volksgezondheid werd een deel van de tumor onderzocht op het gehalte aan pressor-aminen: dit was 325  $\mu$  gr. per gram tumor. In de urine (van 7.1.1959): 0.15  $\mu$  gr. pressoraminen per ml. urine, dit is een uitscheiding van 215  $\mu$  gr. per 24 uur.

VERLOOP: Het postoperatieve verloop was goed, met aanvankelijk normale bloeddruk, later echter weer een bloeddruk van 210/110 m.m. Hg.

COMMENTAAR: Bij het onderzoek bleek het B.M. verhoogd te zijn, een bekend verschijnsel, waarbij de overige symptomen van hyperthyreoidie ontbreken.

In dit geval gaf het I.V.P. een waardevolle aanwijzing over de vermoedelijke localisatie van de tumor.

Tijdens de operatie bleek hier de anatomische variatie te bestaan van de dubbele veneuze afvoer: naar de vena cava en naar de vena phrenica. De postresectie hypotensie reageerde goed op noradrenaline. De geleidelijk postoperatief weer optredende

hypertensie is vermoedelijk een gevolg van irreversibele nierafwijkingen. Patiente maakt het overigens tot heden goed.

CONCLUSIE: De operatie leverde geen bijzondere moeilijkheden op. Er werd zorg voor gedragen tijdens het manipuleren zo min mogelijk druk op de tumor uit te oefenen.

III-5. C. M. Z. (HM 22.1.1962) geb. 19.6.1903. Man.

Eind oktober 1961 had patient tijdens een wandeling een acute aanval van dyspnoe en dodelijke vermoeidheid ondervonden. Tevoren echter reeds sedert zijn 30ste jaar veel last van zweten en aanvallen van een beklemmend gevoel in hals en ledematen. Hij had gauw last van de warmte. Werkte graag in koude vertrekken.

Onderzoek: T 250/110 m.m. Hg. Periphere arteriosclerose, sporadische extrasystolie. Blooelectrolyten en ureumgehalte normaal.

Amandelzuuruitscheidings coëfficiënt: 1.31 (aan de onderkant van normaal).

Regitine: bloeddruk daling van 230/130-140/95.

I.v.p.: geen afwijkingen.

Aortographie (VAF): een vaatrijke, guldengrote tumor boven de linker nier; duidelijke tekenen van sclerose van aorta, a.a. renales en a. lienalis; geen reactie van de bloeddruk!

Cystoscopie: geen afwijking.

Fundus oculi: geen afwijking.

DIAGNOSE: Phaeochromocytoma links.

OPERATIE: 23.1.1962 (EERLAND): Dwarse bovenbuiksneede. Exploratie links: Sclerotische, verwijde aorta. Het perirenale vet is vast, dicht vergroeid met de nier. Boven de nier wordt een pruimgrote tumor gevoeld. Tijdens deze palpatie duidelijke bloeddrukstijging. De tumor wordt verwijderd. Ook deze manipulatie veroorzaakt een aanzienlijke - voor het intra-arteriëel aangesloten apparaat onmeetbare - bloeddrukverhoging. Na verwijdering bloeddruk daling van 200 tot 80 mm Hg. Na noradrenaline-injectie stabiel op 180 mm Hg.

Exploratie rechter bijnier: Bij palpatie geen bloeddrukverandering.

Daar de galblaas veel opeengepakte stenen bevat, wordt cholecystectomie verricht. P.A.: Bijniertumor van 28 gram, goed afgekapseld, bolvormig; sneevlak egaal glazig, geelwit. Doorsnee 3.5 cm. Aan de tumor grenst een rafelig stukje normaal uitziend bijnierweefsel. De chromaffinekleuring is positief. De tumor is een hormonaal actief phaeochromocytoom. De galblaas: cholecystitis chronica.

VERLOOP: Postoperatief aanvankelijk lage bloeddruk (70 systolisch), waarvoor noradrenaline wordt ingespoten (per infuus). Na één dag kan deze therapie worden gestaakt, de bloeddruk is dan 110/85; later nog eens 200/120 m.m. Hg. zonder bekende oorzaak. Een daling van de bloeddruk tot 90/70 blijkt verband te houden met een maagdilatatatie.

Op de linker arm ontstaat een kleine necrotische plek, vermoedelijk t.g.v. het noradrenaline infuus. Overigens was het verloop goed.

Twee maanden later onderging patient een prostatectomie volgens MILLIN - zonder complicaties.

In oktober 1964 moest patiënt weer worden opgenomen in de afdeling voor cardiologie (Dr. NIEVEEN) wegens decompensatio cordis en atriumfibrilleren. De bloeddruk was 180/105 m.m.Hg.

De uitscheiding van VMA 3.6 gamma per mg. creatinine, hetgeen wel iets te hoog was, doch niet te hoog voor een patient met stress door decompensatio cordis.

COMMENTAAR: de aortographie gaf waardevolle aanwijzing ten aanzien van de localisatie. Ongewoon was het uitblijven van een reactie bij gelegenheid van de aortographie. Deze patient leed aan de vaker opgemerkte combinatie van phaeochromocytoom en galstenen.

De huidnecrose tengevolge van het noradrenaline-infuus is een bekende complicatie, waartegen gewaakt dient te worden.

Dit is de eerste patient in deze reeks, voor wie voor de diagnostiek gebruik werd gemaakt van het vanillylmandelzuurgehalte in de urine.

CONCLUSIE: Voor deze patient is het bekend worden van het phaeochromocytoom als oorzaak van hypertensie misschien te laat gekomen; was de operatieve behandeling eerder mogelijk geweest, dan zou misschien de decompensatio cordis zijn voorkomen.

III-6. J. B. (HM 18.4.1962) geb. 16.6.1895. Man.

Patient had in 1958 een acute vermindering van de gezichtsscherpte van het rechter oog. Men constateerde hypertensie. Langzamerhand kon hij zijn werk – horlogemaker – niet meer doen. Het geheugen werd slecht. Hij ging moeilijk spreken. Een half jaar voor de opname in de Interne Kliniek (13.3.1962) had hij aanvallen van duizeligheid, soms met convulsies en een zwak gevoel in het linker been. Een aanval trad soms op na de mictie, waarbij hij flink moest persen, soms ook na het opstaan van het bed. De aanval duurde enkele minuten.

ONDERZOEK: T 240/130 m.m. Hg. Sterke arteriosclerose. Dubieuze kastanjegrote zwelling in de rechter onderbuik; een forse, niet-harde prostaat.

Aan hart, longen, bloed (electrolyten en ureum) werden geen duidelijke afwijkingen gevonden. De glucosebelastingcurve was van het diabetische type.

Rf.: Thorax: elongatio aortae, enkele kalkvlekjes in de linker bovenkwab. Geen aanwijzingen voor mediastinaal tumor. Galblaas: galstenen.

I.v.p.: Linker nier lager dan rechts.

Cystoscopie: geen bijzonderheden. Geen aanval.

Fundus oculi: Graad II sclerose en hypertensie.

Neurologisch consult: Diffuus beschadigd cerebrum (sclerose) met mogelijk focaal epileptische aanvalletjes.

E.E.G.: Links temporaal een centrale haard-activiteit, die iets te ver gaat voor een physiologische. De bloeddruk was tijdens een aanval 250/135 – op andere tijden 140/90 m.m. Hg.

Regitine proef: 220/130 – 140/90 m.m. Hg.

Amandelzuurquotiënt: 0.79 (pathologisch).

Catecholaminen uitscheiding in de urine 1500  $\mu$ g./24 uur (sterk verhoogd). (Normaal 5–75  $\mu$ g./24 uur).

DIAGNOSE: Diabetes mellitus, cholelithiasis en phaeochromocytoom van onbekende localisatie.

In verband met het optreden van aanvallen na de mictie werd aan de blaas als localisatie gedacht, doch de cystoscopie was in dit opzicht negatief.

Tijdens het onderzoek van de buik – met name bij de palpatie van de nierloges – werd geen aanval opgewekt.

OPERATIE 25.4.1962 (VAN DE STADT): Dwarse bovenbuiksne. Exploratie *rechter* *bijnier*: geen bijzonderheden. Exploratie *linker* *bijnier* door insnijden van het mesocolon. De linker *bijnier* is veranderd in een ronde tumor. De vena suprarenalis geteugeld, de tumor geleidelijk vrijgemaakt. Enkele arteriën van aorta en a. lienalis naar de *bijnier* onderbonden. Nadat de tumor verwijderd is, blijkt normaal *bijnier*-weefsel te zijn achtergebleven. Ook dit verwijderd. De tumor, met een middellijn van 4 c.m., leek aanvankelijk goed afgekapseld, doch de verweekte inhoud was aan de bovenpool om de kapsel heengegroeid.

Paraaortale klieren verwijderd.

Bij palpatie van de tumor trad niet een zeer duidelijke bloeddrukstijging op; na verwijdering wel een bloeddrukdaling ongeveer 10 minuten na onderbinding van de vena suprarenalis.



Behalve deze in de vena renalis uitmondende vena suprarenalis, was er nog een kleine vena, die uitmondde in de vena cava inferior.

De buik gesloten zonder drainage.

P.A.: Linker bijnier: 25 gram,  $7 \times 5 \times 4$  c.m. Op doorsnee een ongeveer golfbalgrote grijsrose tumor, voor een deel omgeven door een dunne helgele bijnierschors.

Microscopisch: Grote polygonale cellen met basofiel protoplasma – als normaal bijniermers. Plaatselijk lijkt er infiltratieve groei tussen het spierweefsel te bestaan en hebben de cellen een meer spoelvormig aspect. Het is een phaeochromocytoom, waarvan maligne ontarting niet zeker is uit te sluiten.

De bijgevoegde lymphklieren zijn normaal.

VERLOOP: Postoperatief was de bloeddruk eerst zeer wisselend, zodat bij lage bloeddruk noradrenaline moest worden gegeven, benevens cortisonacetaat. Er was een parese van de linker lichaams helft, die zich later herstelde.

In maart 1963, ruim 1 jaar na de operatie, verkeerde patient in een redelijke algemene toestand met een bloeddruk van 170/105 m.m. Hg.

COMMENTAAR: Pas op 63-jarige leeftijd zijn de eerste verschijnselen van de ziekte begonnen. De toen reeds lang bestaande hypertensie had intussen het cerebrum merkbaar beïnvloed. Verhoogde intraabdominale druk was aanleiding tot een aanval. Des te merkwaardiger is, dat hier de palpatie van de tumor zelf niet aanleiding was tot hypertensie. Temeer was ongewoon het lange interval tussen exstirpatie en hypotensie.

CONCLUSIE: Ook op hogere leeftijd is exstirpatie van een phaeochromocytoom geïndiceerd.

### III-7. D. v. H. K. (HM 29.7. 1964) geb. 24.1.1911. Vrouw.

Dit is de op pag. 50 reeds even genoemde patiente, die evenals haar zuster en neef leed aan schildkliercarcinoom en phaeochromocytoom.

Behalve een kuur wegens ulcus ventriculi, heeft zij vroeger geen bijzondere ziekten doorgemaakt. De laatste maanden was zij echter vermagerd, had een geestelijke depressie gehad, waarvoor zij werd behandeld met 3 dd 50 mgr. tofranil en 3 dd 25 mgr. largactil. Begin juli 1964 kreeg zij klachten over zuurbranden, een vol gevoel in de bovenbuik, waarbij zij bijna dagelijks moest braken, ongeveer een half uur na het eten. Er bestond hardnekkige obstipatie, de bloeddruk was hoog (200/120 m.m. Hg). De neuroloog vond stoornissen van extrapyramidale aard. De tofranil- en largactil medicatie werden gestaakt, doch het braken verbeterde niet. Zij kreeg aanvallen van tachycardie (180/min.), waarbij de bloeddruk daalde tot 137/90 mm. Hg.

15.7.1964 werd zij in de Interne Kliniek opgenomen met licht icterische sclerae, bloeddruk 240/140 m.m. Hg. pols 100/min. regulair. In de linker schildklierhelft een erwtgroot knobbeltje.

Bij onderzoek van de thorax werden aan de longen geen afwijkingen gevonden. Aan het hart een heffende puntstoot, systolische soufflé aan de apex, gespleten 2e toon met versterkte aortatoon.

Het epigastrium was pijnlijk bij druk, lever en milt waren niet te voelen.

Rf.: Maag: In het fundusgebied aan de achterzijde is een dubbele uitsparing zichtbaar, die zou kunnen wijzen op een ruimte-innemend proces gelegen achter de maag. Schedel: sella turcica normaal.

i.v.p.: Geen duidelijk beeld. Linker nier niet naar distaal verplaatst.

Fundus oculi: Moeilijke beoordeling wegens sterke myopie; geen bloedingen of exsudaten.

Urine: alb. +, red. —, urob. + + +, bilirub. + +. Sed. enkele leucocyten en erythrocyten, enkele korrelcilinders.

Serum: Electrolyten: Na 138.5, K 4.25, Cl 95 m aeq./l.

Ureum: 41 mgr. %.

Ca: 10.7–11 mgr. %, P: 2.8–2.6 mgr. %, Alk. fosf.: 42 E.

Bilirubine: totaal 5.40 mgr. %, direct 4.60 mgr. %, later gestegen resp. tot 8.5 mgr. % en 7.35 mgr. %.

Thrombotest: 11 %. Na toediening van vit. K 58 %.

Schildklierscintigram: geen duidelijke afwijking.

Amandelzuurquotiënt in 24 uurs urine: 1.52.

V.M.A. uitscheiding in urine: 10 gamma per mgr. creatinine; bij herhaling 2 keer 12 gamma.

Regitine: na 5 mgr. i.v. kortdurende daling tot T 190/100 m.m. Hg. Na 5 uur terug op T 240/120. Tijdens de observatieperiode braakte zij een ascaris uit. Behandeling daarvoor werd ingesteld. De icterus nam toe.

De internist kwam tot de volgende conclusies:

1. Mede gezien de familie-anamnese is een dubbelzijdig phaeochromocytoom zeer waarschijnlijk.
2. Het vervormde maagbeeld wijst op een tumor achter de maag.
3. De schildklierknobbel kan zeer goed een carcinoom zijn.
4. De toenemende icterus kan berusten op: afsluiting door galsteen of ascaris, of door carcinoommetastase. Groot is echter de mogelijkheid van een zgn. largactil-icterus.
5. De hardnekkige obstipatie kan het gevolg zijn van geestelijke depressie.
6. Patiënte heeft een matige nierfunctie; het creatininegehalte was aanvankelijk verhoogd, het ureumgehalte was naderhand normaal. De urine is geïnfecteerd met pseudomonas aeruginosa en met escherichia coli.
7. Gezien het, ondanks de gestoorde nierfunctie, voortdurend verhoogde serumcalciumgehalte, is een hyperparathyroidie zeer waarschijnlijk. Mogelijk is dit een medeoorzaak van het braken.

ADVIES: Spoedige operatie, daar de algemene toestand achteruitgaat, vooral de E.C.G. afwijkingen zijn verontrustend. Allereerst zal de oorzaak van de icterus moeten worden gezocht en eventueel moeten worden verholpen. Vervolgens moet worden gezocht naar één of meer phaeochromocytomata.

OPERATIE 30.7.1964 (VAN DE STADT): Mediane bovenbuiksneede met xyphoidresectie. Direct is een vrij grote tumor te voelen achter de maag boven de linker nier. Exploratie galwegen: Normale galblaas, normale galwegen, scherprandige lever.

Cholangiogram: Normale galwegen, goede passage.

Choledochotomie: goede passage naar het duodenum.

Rechter bijnier: vrijgelegd door het achterste peritoneum te openen tussen lig. hepato-duodenale en duodenum. Om de bijnier op het spoor te komen wordt eerst de nier opgezocht. Dit lukt na enige moeite: een hypoplastische nier, 6 × 3 cm. groot, gelegen tegen de wervelkolom. De bijnier is niet groot, misschien iets te vast.

Linker bijnier: Hier is een ronde, wat elastische tumor (diameter 6 cm.). De linker nier is normaal; de vena suprarenalis is fors. Tijdens manipuleren aan de tumor is de bloeddruk gestegen tot meer dan 200 m.m. Hg. Zonder de tumor veel aan te raken, wordt de omgeving als het ware van de tumor afgepraepareerd. De tensie blijft nu normaal, ook nadat de vaten zijn geligeerd. Na verwijdering van de tumor, met de daarop liggende kleine bijnier, daalt de bloeddruk tot 80 m.m. Hg. Noradrenaline wordt gegeven.

Rechter bijnier exstirpatie: Op grond van de palpatie van een dubieus knobbeltje wordt ook deze bijnier verwijderd.

Er wordt een proefexcisie genomen uit de lever.

Drain in de galwegen, drain in het leverbed.

P.A.: Linker bijnier: 135 gram, 8 × 7 × 5 c.m. grote tumor met een 4 × 1.2 c.m. metende bijnierrest. De tumor is goed afgekapseld, cysteus, met bloederig vocht gevuld. De wand – bedekt met bloederig beslag – is 6 m.m. dik, grijsbruin, veloursachtig.



**Rechter bijnier:** Het merg bevat een tweetal tot 7 mm. grote grijze, homogene knobbels. Microscopisch: *Links:* De tumor blijkt te zijn afgeleid uit het merg. De wand bestaat uit sterk gevacuoliseerd schorsweefsel met daarbinnen een fibreuze band en vervolgens tumorweefsel: sterk polymorphcellig met sterk atypische grote kernen. De tumorcellen zijn in groepjes, veel zonder duidelijke celgrenzen, gerangschikt, rijkelijk door bloedruimten omgeven en door hyaliene veldjes verdeeld. In macrophagen verspreid bloedpigment. Plaatselijk aanduiding van ingroei van de tumorweefsel in de kapsel: een phaeochromocytoma, waarbij een conclusie tot maligniteit uit het histologisch beeld niet is af te leiden.

**Rechter bijnier:** De hierin gevonden knobbels zijn ook phaeochromocytomata. De schors heeft hetzelfde aspect als links.

**LEVERBIOPSIE:** Microscopisch: De grotere galwegen tonen geen stuwings. Er zijn geen aanwijzingen van extrahepatische galobstructie, noch van een oorzakelijke ontstekingsfactor. Een toxische, eventuele medicamenteuze factor voor de galstuwings is niet uit te sluiten.

**VERLOOP:** Postoperatief sterke tensiedaling, goed reagerend op noradrenaline-infuus. De urineproductie daalt. Verschijnselen van longinfectie worden duidelijker. De bloeddruk blijft – na de 2e postoperatieve dag – goed – zonder noradrenaline.

Patiënte krijgt echter diarrhoe en verder afnemende urineproductie. De buikdrain uit het rechter bijniergebied produceert bloed.

De icterus is toegenomen en gaat gepaard met thrombopenie.

Op de 9e dag na de operatie is patiënte overleden.

Uit het zeer uitvoerige verslag van de *obductie* het volgende:

Als directe doodsoorzaak wordt gevonden een haemorrhagische peritonitis, als gevolg van een *pancreatitis*, die op haar beurt haar oorsprong vond in een belangrijke laeding van de pancreaskop tijdens de operatie. Dit bleek uit de reeds oudere reactie: de bloeding waarin resten van een bloedstelpend middel werden gevonden. Het sterk haemorrhagische karakter van peritonitis bij een dergelijke oorzaak in het pancreas, is wel bekend.

Multipel *schildkliercarcinoom* met metastasen in de halsspieren; een adenoma *parathyroideae*, *nephrocalcinosis*, *hyperplasie van langerhans eilandjes*. In de lever was duidelijke galstuwings, lymphocytair infiltraat in de espaces portes. Een impediment voor de galafvloei is niet gevonden.

De rechter nier was veranderd in een *schrompelnier*; de in aanleg kleine arteria renalis was aan de oorsprong vernauwd door een grote plaque. Hier bestond een meer uitgesproken calcinose dan links. Er was een klein pyelumsteentje.

De linker nier toonde sterke *arteriosclerose* met een arteriosclerotisch infarct. De tubuluscellen der proximale tubuli waren sterk gezwollen, zoals gezien wordt bij infusie van hypertone sucrose-oplossingen.

De bevindingen aan deze nieren maakt een eendoordeel over de genese der hypertensie, renaal of door phaeochromocytomen, vrijwel onmogelijk.

In de hartspeer van het *sterk hypertrophische hart* werden bij vrijwel gave coronairarteriën in de achterwand links, speciaal in de kleine papillair spieren, kleine haardjes gevonden van losmazig bindweefsel met wijde capillairen, macrophagen met bloedpigment, doch geen infiltraat van ontstekingscellen. Deze haardjes kunnen passen bij een ontstaan tijdens of zelfs iets vóór de ingreep en werden, hoewel natuurlijk geenszins specifiek, beschreven bij phaeochromocytomen.

**COMMENTAAR:** Bij deze vrouw was een uitvoerige exploratie van de galwegen nodig, om een mechanische oorzaak van de icterus met zekerheid uit te sluiten. Er is overigens geen reden om aan te nemen, dat hierbij het ernstige pancreasletsel is ontstaan. Dit moet dan gebeurd zijn tijdens het zoeken naar de rechter bijnier, waarbij duodenum en pancreas naar mediaal worden gehouden om de vena cava zichtbaar te maken.

Ondanks de slechte algemene toestand werd bij haar een bilaterale adrenalectomie in één tempo verricht. De prognose daarvan is bij phaeochromocytoom ongunstig. De bloedingsneiging, gevolg van de leverfunctiestoornis, was hierbij een ongunstige factor.

ROTH et al. (cit. BAKER, 1964) vonden in de literatuur slechts 5 gevallen van succesvolle bilaterale adrenalectomie wegens phaeochromocytoom in één tempo. Zelf opereerden zij aldus een 21-jarige jongeman – in buikligging. Blijkbaar had deze operatie een bijzonder vlot verloop, daar tijdens de operatie geen gebruik behoefde te worden gemaakt van regitine.

Achteraf is het moeilijk te zeggen, welke weg bewandeld had moeten worden ten aanzien van de prioriteit der verrichtingen: eerst alleen de galwegexploratie, met in aansluiting een daarop gerichte therapie, later gevolgd door al of niet direct bilaterale adrenalectomie?

### III-8. W. S. -d. V. (HM 9.7.1963) geb. 18.7.1897. Vrouw.

Bij deze patient is het op grond van anamnese, onderzoek en laboratorium bevindingen gediagnostiseerde phaeochromocytoom bij operatie niet gevonden.

Patiente heeft, evenals 4 van haar 9 kinderen, een neurofibromatosis.

Wegens lang bestaande buikklachten werd in 1952 een galblaas met stenen verwijderd. Dit bracht geen verbetering, evenmin als een in 1961 uitgevoerde choledochusexploratie. De pijn aanvallen kwamen frequenter voor, gelocaliseerd in de rechter bovenbuik zonder uitstraling in de rug. Geen icterus. Soms tijdens een aanval pijn links in de borst, gepaard gaand met verhoogde polsfrequentie en temperatuursverhoging. De aanvallen traden vooral op, wanneer ze zich druk had gemaakt. Tijdens de aanval geen hoofdpijn, geen duizeligheid, geen zweten.

Onderzoek: Uitgebreide neurofibromatosis.

T 160/90–240/130 m.m. Hg. P 104–120.

Urine: 17 keto's 6.5 mg./24 uur

17 O.H.S. 11.5 mg./24 uur

Amandelzuurquotiënt: 1.24; 1.31; 1.32.

VMA. in urine: 6.5, 8 en 10.5 gamma/mg creatinine.

Rf.: Galwegen: wijd, geen stenen. Colon: geen afwijking. Maag: zeer trage ontlediging.

I.v.p.: goede vulling; rond defect in de onderpool rechts.

Regitineproef: positief.

E.C.G.: incompleet rechter bundeltakblok.

Fundus oculi: sclerosis vasorum Stad. II.

DIAGNOSE: Paroxysmale hypertensie door phaeochromocytoom, misschien in de onderpool van de rechter nier.

ADVIES: Exploratie van de bijnier etc.

OPERATIE 11.7.1963 (VAN DE STADT): Dwarse bovenbuiksneede.

*Links*: Bijnier opgezocht via bursa omentalis; pancreasstaart naar craniaal. De linker bijnier is normaal. Bij palpatie geen bloeddrukstijging.

*Rechts*: Duodenum en lever gemobiliseerd. De bijnier is normaal van uiterlijk. Rechter nier is gelobd, overigens normaal.

Exploratie van het gebied om de bifurcatie van de aorta: een vergroot orgaan van ZOCKERKUNDL wordt niet gevonden. Ook verder wordt langs de aorta geen tumor gevonden, noch treedt bloeddrukstijging op tijdens dit onderzoek.

Nader onderzoek van de rechter nier: Bij palpatie duidelijke bloeddrukstijging. Derhalve besloten tot nephrectomie rechts. Onmiddellijk daarna *sterke bloeddrukdaling*, zodat noradrenaline moet worden gegeven. Gevolg: sterke bloeddrukstijging tot 300 m.m. Hg. Herhaald onderzoek van de gehele buikholte levert geen phaeochromocytoom op.

P.A.: de 115 g. wegende rechter nier toonde aan het oppervlak enkele intrekkingen. De ureterstomp was 6 cm lang. In de hilus waren enkele doorsneden van kleine, doch overigens normale vaten te zien. Het pyelum heeft aan de onderkant een locale uitzetting. Op doorsnede werden in het parenchym enkele cystetjes gevonden.

Bij microsc. onderzoek werd onder het pyelum en ureterslijmvlies enig rondcelinfiltraat gevonden. De cystetjes waren met plat epitheel bekleed. In de nier werden enkele bindweefselhaarden met atrophie van nierweefsel, mononucleaire infiltraten en dikwandige vaten gevonden. De juxtaglomerulaire apparaten leken niet vergroot en celrijk. De diagnose luidt: chronische pyelonephritis door onbekende oorzaak. Er werd geen vernauwing gevonden op de overgang van pyelum naar ureter. De hoofdtakken van de arteria renalis toonden geen opvallende sclerose.

Postoperatief: T 170/110, later 140/100.

Twee weken postoperatief: amandelzuurquotiënt 1,40, later 1,80.

E. C.G.: subendocardiaal voorwandinfarct met uitbreiding in achterwand.

Patiënte heeft geen aanvallen meer gehad.

COMMENTAAR: Ondanks de sterke aanwijzingen, met name de VMA bepalingen en de positieve regitine proef, is het veronderstelde phaeochromocytoom niet gevonden. Verwarrend – en niet begrepen – is de bloeddrukstijging na palpatie van de rechter nier en de sterke daling na nephrectomie. Tevens de postoperatieve verbetering: geen aanvallen meer, normale amandelzuurquotiënt. Bij latere poliklinische controles bleek patiënte nog aanvallen te hebben met af en toe een verhoogde VMA uitscheiding.

CONCLUSIE: Historia Morbi van deze patiënte stelt ons nog voor meerdere onopgeloste vragen.

De opsporingstechniek van VON EULER (cava-catheter) zou voor de localisatie van de tumor van waarde zijn geweest. De tensiestijging tijdens de operatie bleek hier misleidend te zijn. Patientes algemene toestand maakt op het moment een ingreep minder aanlokkelijk. Dit zou veranderen wanneer de tumor zou kunnen worden gelocaliseerd.

## NIET-FUNCTIONERENDE MERGTUMOREN NEUROBLASTOOM

IV-1. R. B. (HM 27.10.1960) geb. 19.10.1960.

Dit patientje is uitvoerig beschreven in Hoofdstuk XV pag. 72.

IV-2. J. B. (HM 18.10.1948) geb. 3.7.1938.

Ook hier werd in Hoofdstuk XV verslag gegeven pag. 71.

IV-3. J. H. (HM 5.11.1910) oud  $1\frac{1}{2}$  jaar.

Zie Hoofdstuk XV, pag. 70.

IV-4. G. O. (HM 30.5.1933) geb. 15.1.1932.

Zie Hoofdstuk XV, pag. 70.

IV-5. G. V. (HM 5.8.1963) geb. 12.6.1962.

Zie Hoofdstuk XV, pag. 72.

IV-6. B. J. Z. (HM 1.3.1935) geb. 9.12.1934.

Zie Hoofdstuk XV, pag. 71.

## NIET-FUNCTIONERENDE SCHORSTUMOREN

V-1. J. V.-D. (HM 14.10.1924) oud 46 jaar. Vrouw.

Patiënte was in 1924 behandeld wegens een benigne colonafwijking (hemicolectomie). In 1938 werd zij opgenomen wegens acute circulatiestoornissen in een been. Zij overleed na enkele dagen – toen 60 jaar oud.

Bij obductie werd o.m. gevonden:

Arteriosclerosis generalis.

Thrombosis aortae abdominalis et art. iliacarum.

Thrombosis venarum femoralium.

Gangraena pedis dextri.

Dilatatio cordis dextri et sinistri.

Oedema pulmonum.

Adenoma corticis glandulae suprarenalis sinistri.

In de ziektegeschiedenis werden geen aanwijzingen gevonden voor het bestaan van een bijnierafwijking.

V-2. F. H. (HM 16.5.1911) oud 4 jaar. Vrouw.

Beschreven in Hoofdstuk XIV, pag. 60.

V-3. A. M. (HM 21.1.1910) oud 60 jaar.

Sedert 2 weken heftige buikpijn, zonder braken, met redelijke defaecatie. Vermagerd. Geen koorts. Voelt zich niet ziek.

Onderzoek leverde geen afwijkingen op.

Patiënt werd verder onderzocht in de Interne Kliniek, waar hij op 31.1.1910 is overleden. Bij onderzoek was daar een tumor gevoeld onder de rechter ribboog. Bij obductie vond men een carcinoom van de linker bijnier met metastasen in klieren naast de wervelkolom, die door de pancreas naar voren puilen en de maag naar voren duwen.

COMMENTAAR: Dit ziektegeval met de zeer korte anamnese, de summier objectieve bevindingen bij het klinisch onderzoek met daartegenover de uitgebreide afwijkingen, die bij obductie aan het licht kwamen, toont aan het „verraderlijke” karakter van het niet-functionerende bijnierschorscarcinoom.

CONCLUSIE: De klachten van vermagering is een indicatie tot grondig onderzoek naar de oorzaak daarvan.

## ADRENOGENITAAL SYNDROOM

VI-1. E. G. (HM 29.7. 1945) geb. 21.3.1941.

Dit patientje is besproken in Hoofdstuk VI pag. 32.

VI-2. W. M. (HM 19.9.1952) geb. 8.8.1948. Vrouw.

Bij de geboorte was reeds opgevallen, dat de clitoris abnormaal groot was. Daar deze grootte geleidelijk toenam, werd het meisje na  $\frac{1}{2}$  jaar (op 11.8.1952) in de Kinderkliniek opgenomen. Zij is het 2e kind in het gezin, het eerste is normaal.

Het was uiterlijk een gezond kind, geen abnormale beharing, misschien op de benen iets meer dan normaal. Clitoris van 2 c.m., met aanduiding van praeputium, alles sterk gelijkend op een penis met hypospadie. Labia majora normaal. Urethra en vagina komen samen in één sinus urogenitalis.

Bloedbeeld en electrolytenwaarden normaal.

Rf.: Handwortel: leeftijd 5 jaar. Sella turcica: normaal.

Urine: 17 keto's 7.5 mgr./24 uur – iets te hoog.

Na cortison-injectie: 1.9 mgr./24 uur – dus een duidelijke daling.

Na ACTH injecties: 49.6 mgr./24 uur.

De remming van de endogene ACTH vorming door cortison had dus een vermindering van de ketosteroiduitscheiding ten gevolge; op een verhoogde ACTH werking reageerde de bijnierschors eveneens met verhoogde functie. Een hyperplasie van de schors was hier dus zeer waarschijnlijk. Om echter absolute zekerheid hieromtrent te verkrijgen, werd een proeflaparotomie voorgesteld.

OPERATIE 22.9.1952 (EERLAND): Mediane bovenbuiksneede. Exploratie van het genitaal-apparaat: normale uterus, tubae en ovaria. Bij palpatie wordt in de bijnieren geen tumor gevonden, doch de linker lijkt wat groter. Uit de linker bijnier wordt een proefexcisie genomen.

P.A.: geen tumor, hyperplasie.

VERLOOP: ongestoord. Twee weken na de operatie werd zij uit de Kinderkliniek ontslagen. Zij werd behandeld met cortison, met gunstig resultaat.

Commentaar: dit was een patientje met een congenitaal adrenogenitaal syndroom tengevolge van enzym stoornis.

## CYSTEN

VII-1. B. G. R. (HM 21.4.1938) geb. 10.7.1903

Beschreven in Hoofdstuk XIV, pag. 62.

VII-2. R. H. (HM 19.5.1964) geb. 26.5.1919.

Beschreven in Hoofdstuk XIV, pag. 63.

VII-3. A. W. v. d. A. (HM 23.1.1962) geb. 6.12.1961.

Beschreven in Hoofdstuk XIV, pag. 64.

Commentaar: cystevorming door bloeding in de bijnierschors (foetale zone?) ten gevolge van (intra uterine?) glomerulonephritis.

## SAMENVATTING

Na een historisch overzicht van de wat moeizame en aanvankelijk zeer trage ontwikkeling van de kennis omtrent de bijnieren, wordt in Hoofdstuk II in het kort de ontwikkeling van de bijnier zelf beschreven. Daarbij wordt in het bijzonder aandacht besteed aan het merkwaardige feit, dat de bijnier eigenlijk uit 2 organen bestaat, waarvan het meest centraal gelegen deel, het merg, uit ectoderm, en de schors uit mesoderm is ontstaan. Tevens blijkt uit die ontwikkelingsgeschiedenis de zeer nauwe relatie tussen merg en zenuwstelsel, met name het sympatische zenuwstelsel, en tussen schors en gonaden.

Op het, voor de praktijk belangrijke, bestaan van accesoir bijnierweefsel wordt gewezen.

De anatomie van de bijnieren wordt beschreven in Hoofdstuk III, waarin vooral aandacht wordt gevraagd voor de voor de chirurgie belangrijke topographie. Ook de histologie wordt aangestipt: de zone-verdeling van de schors en de veranderingen daarin gedurende de levenscyclus; de bloed- en zenuwrijkdom van het merg.

Over deze zones wordt vooral uitgeweid in Hoofdstuk IV, in verband met de nog niet algemeen gedeelde opvattingen over de functie van die zones. In 2 volgende delen van dit Hoofdstuk worden besproken de bijnierschorshormonen en het zo zeer belangrijke zelfregulerings- of „feedback” mechanisme, dat in normale omstandigheden als een soort thermostaat de productie van deze hormonen naar behoefte regelt. Tenslotte worden hier besproken de uitscheidingsproducten van de bijnierschorshormonen, die hun grote belang ontleen aan de mogelijkheid om door bepaling van hun quantiteit een inzicht te krijgen in de hoeveelheid geproduceerd hormoon.

In Hoofdstuk V over de oorzaken der schorshyperfunctie komen ter sprake de aetiologie van het syndroom van CUSHING in zijn vele facetten: adenoom, hyperplasie, carcinoom en de extra-adrenale tumoren van geheel andere aard. Wat deze laatste tumoren betreft – het blijkt vooral het oatcell-



carcinoom van de long te zijn – tast men omtrent de ware gang van zaken (ACTH productie?) nog in het duister.

Ook over de oorzaken van het primair aldosteronisme zijn de acten nog niet gesloten. Genoemd worden in dit Hoofdstuk de één- of dubbelzijdig voorkomende adenomen, de voor het eerst door VAN BUCHEM en zijn medewerkers beschreven hyperplasie van de schors, en het, ook in onze reeks voorkomende, zeldzame carcinoom van de bijnierschors.

De verschijnselen en de daarop gebaseerde diagnostiek van de functiestoornissen door schorspathologie komen ter sprake respectievelijk in de Hoofdstukken VI en VII. Daarbij wordt getracht voor de symptomen een verklaring te vinden in de tot nu toe bekende pathophysiologie, aangevuld met een enkel voorbeeld uit de groep der in de Chirurgische Kliniek behandelde patienten. Voor de diagnostiek wordt bovendien gewezen op de onmisbare functie in dezen van het Biochemisch laboratorium en de röntgenologie.

De differentiaal-diagnose is vooral moeilijk bij het primair aldosteronisme, daar tal van andere aandoeningen eveneens een verhoogde aldosteronproductie tengevolge hebben.

Ten aanzien van het syndroom van CUSHING gaat het meer om de nadere diagnostiek van de oorzaak: hyperplasie, benigne of maligne, of een geheel andere tumor. Gewezen wordt daarbij op de vaak praktische onmogelijkheid op korte termijn de al of niet kwaadaardigheid van een schorstumor vast te stellen.

Voor de diagnostiek van het adrenogenitale syndroom moet ook worden gedifferentieerd met tumoren van de gonaden en met het congenitaal-adrenogenitale syndroom als gevolg van een defect in de hormoon-synthese.

Hoofdstuk VIII behandelt de principes van de therapie van de door schorshyperfunctie ontstane afwijkingen. Daarbij blijkt, dat dit bijna altijd een chirurgische moet zijn. Ook het primair aldosteronisme moet chirurgisch worden behandeld en niet door toediening van aldosteron-antagonisten. Het komt dan neer op gedeeltelijke of gehele bijnierextirpatie, al naar gelang van de bevindingen.

Bij de patienten met het syndroom van CUSHING blijkt over de uitgebreidheid van de adrenalectomie geen overeenstemming te bestaan. De voor- en nadelen van de totale en subtotale adrenalectomie in deze gevallen worden tegen elkaar afgewogen. De voorzichtige conclusie dezer overwegingen gaat naar een voorkeur voor een totale adrenalectomie, tenzij met zekerheid in één bijnier een tumor als oorzaak is aangetoond. Het vast-

stellen van een dergelijke zekerheid blijkt in de praktijk vaak moeilijk te zijn.

De physiologie van het bijniermerg komt aan de orde in Hoofdstuk IX. Gewezen wordt op de verschillen in werking tussen adrenaline en nor-adrenaline.

Daar de oorzaken van hyperfunctie van het bijniermerg vrij beperkt zijn, komt in Hoofdstuk X voornamelijk het phaeochromocytoom ter sprake. Met nadruk wordt echter gewezen op het bestaan van merghyperplasie als mogelijke oorzaak van persisterende of paroxysmale hypertensie. Dit wil zeggen, dat, indien geen phaeochromocytoom gevonden wordt, toch de adrenalectomie aangewezen kan zijn. Ook worden de neuroblastomen, als zeldzaam voorkomende oorzaak van hyperfunctie-syndromen, vermeld.

De in Hoofdstuk XI beschreven symptomen van merghyperfunctie worden vooral gedemonstreerd aan de hand van ziektegeschiedenissen der door ons behandelde patienten. Daaruit blijkt dat het klinische beeld aanvankelijk wel zeer verschillend kan zijn, maar dat toch enkele subjectieve symptomen als hoofdpijn en zweten op de voorgrond staan. Herinnerd wordt, mede naar aanleiding van enkele onzer eigen patienten, aan de meer dan toevallige combinatie van schildkliercarcinoom en phaeochromocytoom.

De diagnostiek van de merghyperfunctie, besproken in Hoofdstuk XII, blijkt ondanks de grote aanwinst der bepaling van het vanillylamandezuur, toch nog wel eens op moeilijkheden te stuiten. Er zijn verscheidene biologische en pharmacologische proeven mogelijk, volkomen specifiek zijn ze echter geen van alle. Het zal dus de grootst gemene deler van de som dezer onderzoeken moeten zijn, die de diagnose zekerheid verschaft.

Na een voldoende vastgestelde diagnose komt de therapie van de merghyperfunctie in overweging. Hoofdstuk XIII gaat in het kort op de principes daarvan in. Kort, omdat tegenwoordig slechts één therapie de aangewezen is: de exstirpatie van de tumor, of, by hyperplasie, de totale adrenalectomie. Meer uit historische interesse komt ook de selectieve medullectomie ter sprake.

Speelde in de tot nu toe beschreven Hoofdstukken de internist de hoofdrol, meer speciaal chirurgisch is het Hoofdstuk XIV over de niet functionerende schorstumoren. Deze zijn interessant door hun voor de chirurg vaak moeilijke localisatie en door hun fantastische afmetingen. Bovenal echter door de raadselachtigheid waarmee hun bestaan, en daardoor hun pathologische indeling, is omgeven. Herinnerd wordt aan de eertijds nog

al eens voorkomende verwarring tussen hypernephroom (van de nier) en zg. adrenaal-hypernephroom. Beschreven wordt een vermoedelijk zeldzaam geval van pseudocyste door bloeding tengevolge van (intra-uterine(?)) glomerulo-nephritis.

In de groep van de niet-functionerende tumoren van het merg, besproken in Hoofdstuk XV, vormen de neuroblastomen, ganglioneuromen etc. de hoofdschotel, al komen hieronder soms enkele voor met symptomen, die toch aan een zekere hyperfunctie doen denken. Tevens wordt hier de therapie van deze gezwellen, zowel chirurgisch als radiotherapeutisch en medicamenteus vermeld.

In verband met de, voor de chirurg moeilijke topographie der bijnier-tumoren, wordt Hoofdstuk XVI speciaal gewijd aan de diagnostiek dezer tumoren als zodanig. Dit betekent voornamelijk een bespreking van de roentgenologische diagnostiek. Daarbij blijkt, dat deze voor middelgrote tumoren van veel belang kan zijn, met name de pyelographie en ook de tomographie.

De retroperitoneale pneumographie heeft velen, en ook ons, nog al eens in de steek gelaten. Uit de literatuur blijkt bovendien, dat dit, niet alleen bij het phaeochromocytoom, toch zeker niet een ongevaarlijke methode is.

In de Hoofdstukken XVII, XVIII en XIX moet de chirurg weer voornamelijk leunen op de adviezen van internist en anaesthesist. De praec- en postoperatieve zorg voor deze patienten en zeker ook de anaesthesie, vragen hier bijzonder veel, en voor een groot deel anders gerichte, aandacht dan in de overige chirurgie in het algemeen het geval is. Speciaal wordt daarbij stilgestaan bij het, naar ik meen nog steeds niet verklaarde, probleem van de zg. postresectie-shock na het verwijderen van een phaeochromocytoom.

De adrenalectomie is in enkele gevallen aangewezen, zonder dat daarbij van pathologische bijnierfunctie sprake is. In Hoofdstuk XX worden enkele van deze indicaties genoemd.

Hoofdstuk XXI tenslotte laat de verschillence operatie-technieken de revue passeren. Het zijn de transperitoneale, retroperitoneale, abdomino-thoracale toegangswegen tot de bijnieren. Getracht wordt daarbij de voor- en nadelen dezer verschillende methoden te beoordelen. De nogal eens prevalerende wens om beide bijnieren tegelijkertijd te kunnen beoordelen legt bij de keuze van zo'n methode gewicht in de schaal. Het blijkt dan, dat naar onze ervaring in het algemeen de bilaterale paravertebrale (retroperitoneale) operatie in één zitting de voorkeur verdient. Voor de behande-

ling van de patient met een phaeochromocytoom moet van deze methode meestal worden afgezien, daar in die gevallen ook de intraperitoneale ruimte moet worden geëxploreerd.

Hoofdstuk XXIII bevat een overzicht van de ziektegeschiedenissen van de 43 in de Chirurgische Kliniek te Groningen (sedert ongeveer 1909) verpleegde patienten met eventueel voor heilkundige therapie in aanmerking komende bijnierpathologie.

Van deze 43 patienten werden er 4 niet operatief behandeld. De pathologie werd hier bij de obductie vastgesteld. Bij 2 patienten werd slechts een proef-excisie verricht. De andere 37 patienten ondergingen één of meer operaties wegens bijnier-afwijkingen.

Voorzover daartoe aanleiding bestond werd de ziektegeschiedenis voorzien van een commentaar en een conclusie.

## SUMMARY

Following a historical survey of the somewhat laborious and originally very slow build up of knowledge about the adrenal glands a short description of their development is given. In this, particular attention is paid to the fact that the adrenal gland consists of two organs.

The most central part, the medulla, developed from ectoderm, and the outer or cortex from mesoderm. Furthermore, the very close relationship between medulla and nervous system, particularly the sympathetic nervous system, and between cortex and gonads, are correlated with the embryology.

Stress is put on the existence of accessory adrenal tissue, which is of practical importance.

The adrenal anatomy is described in Chapter III and attention is drawn to the surgical topography. The histology too is touched upon and the zonal distribution of the cortex and the changes therein during the lifecycle is described. So also with the medulla with its abundance of blood and nervous tissue.

Chapter IV describes in greater detail the cortical zones in connection with the not yet fully accepted views on their function. Subsequent parts of this chapter deal with the cortical hormones and the all-important self-regulating or feedback mechanism, whereby bloodlevels are controlled according to need. Finally their excretory products are discussed and the importance of estimating them quantitatively so that information can be obtained on hormonal production.

Chapter V deals with the causes of cortical hyperfunction and the many facets in the aetiology of Cushings syndrome: adenoma, hyperplasia, carcinoma and the extra-adrenal tumours of entirely different nature. Concerning these last, mainly oatcellcarcinoma of the lung, the true course of events (ACTH-production?) is still not clear.

There is also, as yet, no consensus of opinion on the causes of primary aldosteronism. In Chapter V the unilateral and bilateral adenomas are first mentioned, secondly the hyperplasia of the cortex, which was first described

by Van Buchem and his co-workers, and lastly the rare carcinoma, of which we have one example in our series of cases.

The symptoms and functional disturbances from cortical pathology and the diagnostic possibilities based thereon are discussed in Chapters VI and VII respectively.

An attempt is made to find an explanation for these symptoms from the physiopathology, as it is at present understood, augmented with examples from the group of patients treated in the Surgical Clinic. The indispensable aid of the biochemical laboratory and radiology-department is pointed out.

Particular difficulties are encountered in the differential diagnosis of primary aldosteronism, as many other diseases also cause a rise in aldosterone production.

Concerning Cushing's syndrome detailed investigation of the cause is of importance: is it hyperplasia, a benign or a malignant or is there an entirely different tumour? Often it is impossible on short notice to say whether a cortical tumour is or is not malignant.

In the diagnosis of the adrenogenital syndrome, tumours of the gonads and a defect in hormone-synthesis must also be differentiated.

Chapter VIII deals with the therapy of aberrations caused by cortical hyperfunction and it is seen that this therapy is of necessity nearly always surgical.

Similarly, primary aldosteronism is treated by surgery and not with aldosteron-antagonists. Depending on the findings, partial or total adrenalectomy is carried out.

In patients with Cushing's syndrome opinion is not yet definite as to the extent of the adrenalectomy i.e. whether or not total extirpation is better than subtotal. From consideration of the advantages and disadvantages a tentative conclusion is that total adrenalectomy is to be preferred, unless a tumour only affects one gland. To establish this last with certainty is often very difficult in practice.

Chapter IX deals with the physiology of the adrenal medulla and the differences in the action of adrenaline and nor-adrenaline.

Causes of medullary hyperfunction are fairly limited, so Chapter X is devoted mainly to pheochromocytoma. The existence of medullary hyperplasia as a possible cause of persistent or paroxysmal hypertension is strongly emphasized and entails that, if no pheochromocytoma is found, adrenalectomy may yet be indicated. Neuroblastomas are a rare cause of hyperfunction syndromes.

Chapter XI describes further these hyperfunction syndromes, mainly

with case-histories from patients treated by us. From this series it appears that the clinical picture may have variations but even so a few subjective symptoms, such as headache and sweating, are predominant.

The more than accidental combination of carcinoma of the thyroid and pheochromocytoma is mentioned and illustrated by some of our own cases.

The diagnosis of medullary hyperfunction, discussed in Chapter XII, may still meet with difficulties despite the great advance made by being able to determine vanillyl-mandelic-acid levels.

Various biological and pharmacological tests are known but none is specific and a conclusion can only be reached by considering the combined results of all investigations.

Chapter XIII deals with therapy but briefly as there are only two courses open: excision of the tumour or total adrenalectomy. As a point of historical interest selective medullectomy is mentioned.

While the subject matter in the previous chapters was mainly in the precincts of internal medicine, Chapter XIV is more surgical and deals with non-functioning cortical tumours, which are of interest because of the difficulty in localising them and of the fantastic size they may attain. Most of all they draw attention to the mystery which surrounds their origin and thus their pathological classification.

It is pointed out that in the past there was frequently confusion between „kidney” hypernephroma and „adrenal” hypernephroma.

A probably very rare case of pseudocyst through haemorrhage caused by (intra-uterine?) glomerulonephritis is given.

In the group of non-functioning tumours of the medulla, which is the subject matter of Chapter XV, neuroblastomas and ganglioneuromas are predominant, although occasionally there are some tumours, which suggest, by their symptoms, a certain degree of hyperfunction. Therapy of these tumours, surgical, medical and radiotherapeutic, is given.

Adrenal tumours are difficult to diagnose clinically due to their inaccessibility and Chapter XVI considers these problems. It mainly entails a discussion of the radiological diagnostic possibilities, which are greatest with the middle-sized tumours, pyelography and tomography being used most.

Many investigators, including ourselves, have been disappointed by the results of retroperitoneal gas-insufflation followed by radiography. Moreover it is known from the literature not to be without its danger and that not only with pheochromocytomas.

In Chapters XVII, XVIII and IX the surgeon is seen to be once again very dependant on the advice of internist and anaesthetist.

Pre- and post-operative care and anaesthesia very much so demand a great deal of attention and do not follow general lines. Particular emphasis is laid on the so-called „post-resection-shock”, which occurs after the removal of pheochromocytomas and which in my opinion is still not fully understood.

Adrenalectomy is indicated in occasional cases where there is no question of pathological adrenal function and these indications are outlined in Chapter XX.

In Chapter XXI the various operative techniques are discussed. Assessment is made of the advantages and disadvantages of the various approaches to the adrenals: transperitoneal, retroperitoneal and abdominothoracic. Often it is needful to see both glands at the same time and in our experience the bilateral paravertebral retroperitoneal approach is to be preferred.

For the treatment of pheochromocytomas this method is usually abandoned and the transperitoneal used since the peritoneal cavity must also be explored.

Chapter XXII is a survey of the 43 patients treated in the Surgical Clinic in Groningen (since about 1909) who had adrenal pathology and who were considered for surgical therapy.

Of this 43, 4 were treated conservatively; the pathology was determined at post mortem.

In 2 cases no more than biopsy was performed and of the remaining 37 all had operations for adrenal abnormalities, some had more than one operation.

The case-histories were provided with a comment and conclusion wherever there was cause.



## GERAADPLEEGDE LITERATUUR

- AIRD, J. en P. HELMAN. Bilateral anterior transabdominal adrenalectomy. *Brit. M. J.* 1955. 2: 708.
- ANDERSON, E. G. Bilateral aldosteromata *Proc. Royal Soc. Med.* 1965. 58: 175.
- APGAR, V. en E. M. PAPPER. Pheochromocytoma. Anesthetic management during surgical treatment. *Arch. Surg.* 1951. 62: 634.
- BAKER, M. H., H. F. SWINDELL, L. T. ROLLINS. The surgical treatment of bilateral pheochromocytomas. *Ann. of Surg.* 1964. 159: 546.
- BARANOFSKY, I. D. en J. W. CANTER. The effect of endocrinectomy on ascites with special reference to adrenalectomy and thyroidectomy. *Amer. J. of Surg.* 1960. 99: 512.
- BARTELS, E. C. en R. B. CATTELL. Pheochromocytoma: its diagnosis and treatment. *Ann. of Surg.* 1950. 131: 903.
- BARTELS, E. C., N. M. WALL. Clinical problems of pheochromocytoma. *Surg. Clin. N. Am.* 1947. 27: 605.
- BAUE, A. E., W. W. McCLERKIN. A study of shock. Acidosis and the declamping phenomenon. *Ann. Surg.* 1965. 161: 41.
- BIGLIERE, E. G. Aldosterone. Clinical symposia Ciba 1963. 15: 23.
- BJÖRCK, V. O., H. LINDERHOLM, H. LUBLIN, B. PENAOW, B. TJÖRNBERG. Malignant intrathoracic pheochromocytoma with lungmetastases and raised noradrenalin-concentration in superior vena cava blood. *Acta Chir. Scand.* 1959. 116: 411.
- BLOCK, G. E., A. BURGESS VIAL, J. MCCARTHY, C. W. PORTER, F. A. COLLES. Adrenal-ectomy in advanced mammary carcinoma. *Surg. GynObst.* 1959. 108: 651.
- BODIAN, M. Neuroblastoma. *Ped. Clin. of N. America* 1959. 6: 449.
- BOOMGAARD, J. Een patiënte met hypertensie en hyperhydrosis. *Conf. en demonstr. Ned. T. v. Gen.* 1963. 107: 1751.
- BOWERS, R. T., F. H. KNOX JR., B. R. GENDEL. Adrenalectomy for hypertension: Advantages of the anterior abdominal approach. *Surgery* 1953. 34: 664.
- BRADY, F. C., R. H. FLANDREAU. Transabdominal approach to the adrenal glands. *Ann. Surg.* 1958. 148: 919.
- BRUNJES, S., V. J. JOHNS, M. G. CRANE. Pheochromocytomas. Postoperative shock and bloodvolume. *New Engl. Journ. Med.* 1960. 262: 393.
- BUCHEM, F. S. P. VAN, H. DOORENBOS, H. S. ELINGS. Primair aldosteronisme. *Ned. T. v. Gen.* 1956. 100: 1836.
- BUTLER, D. B. Adrenocortical hyperfunction. Surgical consideration. *Am. J. of Surg.* 1960. 99: 266.
- CAHILL, G. F. Hormonal tumors of adrenal. *Surgery* 1944. 16: 233.
- CARTER, B. N., J. A. HELMSWORTH. Some observations on the use of the combined thoraco-abdominal incision. *Ann. Surg.* 1950. 131: 687.
- CHUTE, R., L. SOUTTER, W. KERR, N. ENGEL. The value of the thoraco-abdominal incision in the removal of kidney-tumors. *N. Engl. J. M.* 1949. 241: 951.

- CONN, J. W., Aldosterone in clinical medicine. Past, present and future. *A. M. A. Arch. of Int. Med.* 1956. 97: 135.
- COOPER, J. F., W. F. LEADBETTER, R. CHUTE. The thoraco-abdominal approach for retroperitoneal gland-dissection: its application to testis tumor. *Surg., Gyn. & Obst.* 1950. 90: 486.
- COST, W. S. Kwantitatieve bepaling van de bijnierschorshormonen en hun voornaamste metaboliëten in de urine. Proefschrift Groningen 1960.
- COST, W. S. A mineralocorticoid excess syndrome presumably due to excessive secretion of corticosterone. *Lancet* 1963. I: 362.
- CREVELD, S. VAN, R. VAN DAM. De prognose van het sympathoblastoom. *Ned. T. v. G.* 1956. 100: 1836.
- CULP, O. S. The kidneys, ureters and suprarenal glands. *Anatomy for surgeons.* Hollingshead, W. H., 1956 Hoeber-Harper..
- DAICOFF, G. R., R. HARMON, J. VAN PROSAKA. Effect of adrenalectomy on mammary carcinoma. *Arch. of Surg.* 1962. 85: 800.
- DONELLAN, W. L. Surgical Anatomy of the adrenal glands. *Ann. of Surg.* 1961. 154 (suppl.): 299.
- DRUKKER, W., P. FORMIJNE, J. B. VAN DER SCHOOT. Hyperplasia of the adrenal medulla. *Brit. Med. J.* 1957. I: 186.
- DUBOST, C., P. BLONDEAU, A. PIWNICA, S. LEVY-LEMAN. Les tumeurs de la surrénale. *Journal de Chirurgie* 1962. 84: 5.
- DURANTE, L., Résultats de 510 médullectomies surrénales dans les syndromes de l'hypersurrénalisme médullaire. *Presse Med.* 1952. 60: 102.
- ECKERT, C. Complications in surgery and their management (C. P. ARTZ and J. D. HARDY. W. B. Saunders, Philadelphia). 1960. 934.
- EFFERSOE, R., T. C. GERTZ, A. LUND. Pheochromocytoma. A case report of succesful thoraco-abdominal operation after nine surgical explorations. *Acta Chir. Scand.* 1952. 103: 43.
- EHLERS, P. N. Die Adrenalectomie. *Erg. der Chir. u. Orthopaedie* 1956. 40: 1.
- ELDERS, R. A. R. Paraganglioma. Een overzicht en een bespreking van 92 nederlandse patienten. Proefschrift Groningen 1962.
- ELLISON, E. H. Anterior transabdominal adrenalectomy for endocrine disease. *Am. J. of Surg.* 1960. 99: 497.
- ENGSTRÖM, W. W., E. J. LENNON. The management of endocrine deficiencies of surgical origin. *Am. J. of Surg.* 1960. 99: 580.
- ENJALBERT, A., A. GÉDÉON, J. M. SUC. Deux cas de phéochromocytomes de topographie rare: l'un bilatéral, l'autre ectopique. *Mém. de l'Acad. de Chir.* 1964. 28-29: 787.
- ESCAMILLA, R. F., S. G. JOHNSON. Succesful removal of adrenal cortical adenoma causing virilism for 30 years. *Postgrad. Med.* 1952. 11: 272.
- EULER, U. S. VON, C. A. GEMSELL, G. STRÖM, A. WESTMAN. Report of a case of pheochromocytoma with special regard tot preoperative diagnostic problems. *Acta Med. Scand.* 1955. 153: 127.
- EULER, U. S. VON, Increased urinary excretion of noradrenaline and adrenaline in cases of pheochromocytoma. *Ann. of Surg.* 1951. 134: 929.
- EULER, U. S. VON, G. STRÖM. Present status of diagnosis and treatment of pheochromocytoma. *Circulation.* 1957. XV: 5.
- FLINT, L. D., Complications of adrenal surgery from the surgeon's viewpoint. *Surg. Clin. N.A.* 1957. 37: 699.
- FLINT, L. D., C. A. BARTELS. Ten years experience with 15 operated cases of pheochromocytoma. *Surg. Clin. N. Am.* 1955. 42: 721.
- FORSHAM, P. H., The adrenal gland. *Clinical Symposia (Ciba)* 1963. 15: 6.

- FORSHAM, P. H., Abnormalities of the adrenal cortex. Clinical Symposia (Ciba) 1963. 15: 35.
- FOYE, L. V., T. V. FEICHTMEIR. Adrenal cortical carcinoma producing solely mineralocorticoid effect. *Am. J. of Med.* 1955. 19: 966.
- FRANKSSON, C., J. HELLSTROM. Bilateral adrenalectomy with special reference to operative technic. *Acta Chir. Scand* 1956. 111: 54.
- GALANTE, M., J. M. RUKES, P. H. FORSHAM, D. A. WOOD, H. G. BELL. Bilateral adrenalectomy for advanced carcinoma of the breast with preliminary observations on the effect of the liver on the metabolism of adrenal cortical steroids. *Ann. Surg.* 1954. 140: 50.
- GARDINER, W. R., H. G. BELL, T. ALTHAUSEN. Large adrenal cystic tumors without endocrine manifestations. *Postgrad. Med.* 1952. 11: 297.
- GIBSON, T. E., Simultaneous bilateral operations on the kidneys. *The Journal of Urology.* 1950. 63: 991.
- GIFFORD, R. W., W. F. KVALE, F. T. MAHRER, G. M. ROTH, J. T. PRIESTLY. Clinical experiences with pheochromocytoma. *Coll. Papers in Med. from the Mayo Clinic* 1961/62. 53: 98.
- GIFFORD, R. W., W. F. KVALE, F. T. MAHRER, G. M. ROTH, J. F. PRIESTLY. Clinical features, diagnosis and treatment of pheochromocytoma. A review of 76 cases. *Mayo Clinic Proc.* 1964. 39: 281.
- GLENN, F., R. C. KARL, M. HORWITH. The surgical treatment of CUSHING's syndrome. *Ann. of Surg.* 1958. 148: 365.
- GOLDENBERG, I. S. Adrenalectomy - A saga of the Unknown. *Surg., Gyn. & Obst.* 1960. 111: 116.
- GOLDFIEN, A. Pheochromocytoma. Diagnosis and anesthetic management. *Anesthesiology* 1963. July/Aug.: 462.
- GRAEFF, J. DE, B. J. V. HORAK. Verslag van de enquête naar het voorkomen van phaeochromocytomen in Nederland. (1 jan. 1949 - 1 jan. 1959).
- GRAEFF, J. DE, B. J. V. HORAK. The incidence of phaeochromocytoma in the Netherlands. *Acta Med. Scand.* 1964. 176: 583.
- GRAEFF, J. DE, H. MULLER, J. MOOLENAAR. Phaeochromocytoma. *Acta Med. Scand.* 1959. 164: 419.
- GRAHAM, J. B. Pheochromocytoma and hypertension: an analysis of 207 cases. *Intern. Abstr. of Surg.* 1951. 92: 105.
- GRAHAM, L. S. Celiac accessory adrenal glands. *Cancer.* 1953. 6: 149.
- GRIMSON, K. S., J. R. EMMET, E. C. HABLEN. Diagnosis and management of tumors of the adrenal gland. *Ann. of Surg.* 1951. 134: 451.
- GRIMSON, K. S., F. H. LONGFINO, C. E. KERNODLE, H. B. O'REAR. Treatment of a patient with a pheochromocytoma. Use of an adrenolytic drug before and during operation. *JAMA* 1949. 140: 1273.
- GROEN, A. De pathogenese van het congenitale adrenogenitale syndroom. Proefschrift Groningen 1956.
- GROSS, F. Wat weet men tegenwoordig van aldosteron? *Ciba Symposia* 1963. 173.
- GROSS, R. E., S. FABER, L. W. BARTIN. Neuroblastoma sympatheticum. A study and report of 217 cases. *Pediatrics* 1959. 23: 1179.
- HADFIELD, J. I. H., Phaeochromocytoma with unusual presentation. *Proc. Royal Soc. Med.* 1965. 58: 262.
- HAMILTON, W. J., J. D. BOYD, H. W. MOSSMAN. Human Embryology. Suprarenal (adrenal) gland. W. Heffer & Sons, Cambridge, England. 1962. pg. 384.
- HARDY, J. D., H. G. LANFORD. Surgical management of CUSHING's syndrome including studies of adrenal autotransplants, body composition and pseudotumor cerebri. *Ann. of Surg.* 1964. 159: 711.

- HARDY, J. D., J. L. MCPHAIL. Management of functioning tumors of the adrenal cortex. *Amer. J. of. Surg.* 1960. 99: 433.
- HARDY, J. D., J. L. MCPHAIL, W. B. GALLAGHER. Pheochromocytoma: shock following resection. Notes on mechanism with catecholamine measurements in case during pregnancy. *JAMA* 1962. 179: 107.
- HARRISON, J. H. The adrenal in „Reoperative Surgery” R. E. ROTHENBURG. MC GRAWHILL, pg. 479.
- HARTENBACH, W., Diagnose und Therapie de CUSHING Syndrom. *Chirurg. Praxis* 1963. 7: 81.
- HAYES, M. A., I. S. GOLDENBERG. Operative treatment of adrenal cortical diseases. *Ann. of Surg. (F. A. Colles-suppl.)* 1961. 154: 33.
- HEINBECKER, P., L. W. O'NEAL, L. V. ACKERMAN. Functioning and non-functioning adrenal cortical tumors. *Surg. Gyn. Obst.* 1957. 105: 21.
- HENSCHEN, K. Ueber Struma suprarenalis cystica haemorrhagica. Ein Beitrag zur Pathologie der Nebenniere. *Bruns' Beitr. z. klin. Chir.* 1906. 49: 217.
- HERMANN, J. B. Clinical application of hormones in cancer therapy. Treatment of cancer and allied diseases. P. H. Hoeber Inc. 1958. chapter 32, pg. 510.
- HOLLINSHEAD, W. H., *Anatomic of the endocrine glands. Surg. clin. N. America* 1952 Aug. 1135.
- HUGGINS, C., W. W. SCOTT. Bilateral adrenalectomy for prostatic cancer. *Ann. of Surg.* 1945. 122: 1031.
- HUME, D. M., Pheochromocytoma in the adult and in the child. *Amer. J. Surg.* 1960. 99: 458.
- HUNTER, R. B. The adrenal glands and hypertension. Diagnostic aspects. *Brit. J. Surg.* 1964. 51: 736.
- HURXTHALL, L. M. The history of surgical diseases of the endocrine glands. *Surg. Clin. N. America* 1962. 42: 569.
- IANNAcone, A., J. L. GABRILOVE, S. A. BRAHMS, L. J. SOFFER. Osteoporosis in CUSHING's syndrome. *Ann. Int. Med.* 1960. 52: 570.
- ISAACS, H., M. MEDALIC, W. M. POLITZER. Noradrenaline secreting neuroblastoma. *Brit. Med. J.* 1959. 401.
- JOHNSTONE, F. R. C. The surgical anatomy of the adrenal glands with particular reference to the adrenal vein. *Surg. Clin. N. Am.* 1964. 44: 1315.
- KARSNER, H. T. Tumors of the adrenal. *Americ. Forces Inst. of Pathology* 1950.
- KAYE, R. H., F. G. ZAK. Coexistent phaeochromocytoma and thyroid carcinoma. (SIPPLE's syndrome). *Surg. Gyn. Obst. (Int. Abstr.* 1965. 120: 911) *J. Mount Sinai Hosp.* 1964. 31: 476.
- KENNEDY, J. H., M. J. WILLIAMS, S. C. SOMMERS. CUSHING's syndrome and cancer of the lung. Pituitary CROOKE cell hyperplasia in pulmonary oatcellcarcinoma. *Ann. of Surg.* 1964. 160: 90.
- KERR, W. J., G. S. GORDAN. Adrenal cortical carcinoma with excess androgen production in an adult man. *Postgrad Med.* 1952. 11: 278.
- KNIGHT, C. D., B. E. TRICHEL, W. R. MATTHEWS. Non-functioning carcinoma of the adrenal cortex. *Ann. of Surg.* 1960. 151: 349.
- KOGUT, M. D., G. N. DONELL. CUSHING's syndrome in association with renal ganglioneuroblastoma. *Pediatrics.* 1961. 28: 566.
- KOOP, C. E. J. R. HERNANDEZ. Neuroblastoma. Experience with 100 cases in children. *Surgery* 1964. 56: 726.
- KOVACIC, N. An attempt to inhibit synthesis of corticosteroid hormones by means of diethylstilbestrol in a case of CUSHING's syndrome. *Acta Med. Scand.* 1959. 164: 455.
- KRIEGER, H., W. E. ABBOTT, S. LEVEY, L. BABB. Bilateral total adrenalectomy in

- patients with metastatic carcinoma. *Surg. Gyn. Obst.* 1953. 97: 569.
- KUY, W. Chirurgische Erkrankungen der Nebennieren. *Chir. Praxis* 1962. 6: 225.
- KUYER, P. J. Transperitoneal adrenalectomy. *Arch. Chir. Neerl.* 1960. XII: 485.
- LABBÉ, M., P. L. VIOLE, E. AZÉRAD. L'adénome médullaire surrénal avec hypertension paroxystique. *Presse Med.* 1940. 33: 553.
- LANCE, E. M., W. R. CATE JR., G. W. LIDDLE, J. W. SCOTT. Clinical experience with pheochromocytoma. *Surg. Gyn. Obst.* 1958. 106: 25.
- LANDES, R. R., C. L. RANSON. Technique for the use of carbondioxyde in presacral retroperitoneal pneumography. *Surg. Gyn. Obst.* 1957. 105: 268.
- LELEK, I., Neuere Beiträge zur Lokalisation des Pheochromocytoma *Fortschr. Röntg.* 1962. 96: 263 (*Surg. Gyn. Obst. Int. Abst.* 1962. 115: 276).
- LENA, A. 4 observations de phéochromocytomes opérés. *Mém. Acad. Chir.* 1959. 85: 355.
- LEVINE, R. The adrenal glands. Physiologic principles of surgery. ZIMMERMAN and LEVINE. W. B. Saunders. Philadelphia. 1957.
- LILLEHEI, R. C., J. K. LONGERBEAM, J. H. BLOCK. The nature of irreversible shock: experimental and clinical observations. *Ann. Surg.* 1964. 160: 669.
- LISSER, H., L. PLAYER. Follow-up report of a 5-year old sexually precocious boy 20 years after removal of a malignant adrenal cortical tumor. *Postgrad. Med. Med.* 1952. 11: 267.
- LITMAN, N. N., D. STATE. Use of N.N-dibenzyl-B-chloroethylamine (dibenamine) and piperidino-methyl-benzodioxane (benzodioxane) in surgical therapy.
- MAIER, H. C. Intrathoracic pheochromocytoma with hypertension. *Ann. of Surg.* 1949. 130: 1059.
- MAIER, H. C., G. H. HUMPHREYS II. Intrathoracic pheochromocytoma. Including a case of multiple paragangliomas. *Journ. of Thor. Surg.* 1958. 36: 625.
- MANNDX, JR. H., R. KARL, F. GLENN. Adrenalectomy for CUSHING's syndrome. *Americ. J. of Surg.* 1960. 99: 449.
- MARIN, H. M., J. H. GRAHAM, C. J. E. KICKHAM. Adrenal hematoma simulating tumor in a newborn. Report of a case and review of the literature. *Arch. of Surg.* 1955 71: 941.
- MAUPIN, J. M., M. SARDET, G. LAURIUS, G. BALONET, C. FARGE. Phéochromocytome générateur de collapsus fébriles et opérés sans le secours des vasopressines. *Mém. de l'Acad. de Chir.* 1964. T. 90 No. 28/29: 795.
- MAYO, C. W. Paroxysmal hypertension with tumor of retroperitoneal nerve. Report of a case. *J.A.M.A.* 1927. 89: 1047.
- McKEOWN, K. C., A. GANGULI. Anterior approach for bilateral adrenalectomy. *Brit. Med. J.* 1956. 1: 1466.
- McLEAN, L., J. H. DUFF, H. M. SCOTT, D. I. PERETZ. Treatment of shock in man based on hemodynamic diagnosis. *Surg. Gyn. Obst.* 1965. 120: 1.
- MELICON, in de discussie bij WALTERS en SPRAGUE. *J. A.M.A.* 1959. 141: 653.
- MILES, R. M. CUSHING's syndrome. Experiences with adrenalectomy. *Ann. of Surg.* 1961. 153: 887.
- MILLS, I. H. Clinical aspects of adrenal function. Blackwell London 1964.
- MITCHELL, N., A. ANGRIST. Adrenal rests in the kidney. *Arch. of path.* 1943. 35: 46.
- MONTALBANO, F. P., S. D. BARANOFKY, H. BALL. Hyperplasia of the adrenal medulla. A clinical entity. *J.A.M.A.* 1962. 182: 264.
- MONTGOMERY, D. A. D., R. B. WELBOURN. Clinical endocrinology for surgeons. Edw. Arnold. London 1963.
- MOORE, R. M., C. W. BRASELSON JR., Injections of air and carbondioxyde into a pulmonary vein. *Ann. of Surg.* 1940. 112: 212
- MULLER, H., J. DE GRAEFF. Problems in the surgical treatment of pheochromocytoma.

- Arch. Chir. Neerl. 1960 XII: 505.
- NAGAMATSU, G., Dorsolumbar approach to the kidney and adrenal with osteoplastic flap. The Journ. of Urol. 1950. 63: 569.
- NAGAMATSU, G. R., P. H. LERMANN, M. H. BERMAN. Dorsolumbar flap incision in urologic surgery. An extrapleural approach. J. Urol. 1952. 67: 787.
- NELSON, D. H., J. W. MEAKIN, G. W. THORN. ACTH-producing pituitary tumors following adrenalectomy for CUSHING's syndrome. Ann. Int. Med. 1960. 52: 560.
- NISSSEN, R. Chirurgische Möglichkeiten in der Behandlung der Hypertonie. Monatschr. Psychiatrie (Basel) 1949. 117: 316.
- NISSSEN, R. Zur Freilegung der Nebennieren. Chirurg. 1952. 23: 169.
- NUBOER, J. F. Over gezwollen van de bijnier. Ned. T. v. G. 1951. 95: 1654.
- O'CROWLEY, C. R., H. S. MARTLAND. Adrenal heterotopia, rests and the so-called GRAWITZ-tumor. Journ. of Urol. 1943. 50: 756.
- PARIS, J., On the diagnosis of ADDISON's disease and CUSHING's syndrome by laboratory methods. Mayo Clinic Proc. 1964. 39: 26.
- PEIPER, H. J., C. GOLSTAN. Intrathoracaler Phaeochromocytoma. Thoraxch. u. Vasc. Chir. 1963. 10: 517.
- PICKET, L. K., M. L. VOORHEES. Neuroblastoma in children. Surg. Clin. N. Am. 1964. 44: 1469.
- PLANTEYDT, J. M. Essentieele Paroxysmale hypertensie (paraganglioma of phaeochromocytoma). Ned. T. v. G. 1933. 77: 474.
- PLOTZ, C. M., A. I. KNOWLTON, C. ROGAN. The natural history of CUSHING's syndrome. Amer. J. of Med. 1952. XIII: 597.
- PORTER, M. F., PORTER, M. F. JR. Report of a case of parosysmal hypertension cured by removal of an adrenal tumor. Surg. Gyn. Obst. 1930. 50: 160.
- POTTS, W. J. The surgeon and the child. W. B. Saunders Cy 1959.
- PRIESTLEY, J. T., R. G. SPRAGUE, W. WALTERS, R. M. SALASSA. Subtotal adrenalectomy for CUSHING's syndrome. Ann. of Surg. 1951. 134: 464.
- PRIESTLEY, J. T., W. F. KVALE, R. W. GIFFORD. Pheochromocytoma. Clinical aspects and surgical treatment. Arch. of Surg. 1963. 86: 106.
- PUGH, R. C. B. Phaeochromocytoma of the bladder. Brit. Journ. Urol. 1958. XXX: 432.
- QUERIDO, A., A. P. v. SETERS. Syndroom van CUSHING. Symptomatie en therapie. N. T. v. G. 1956. 100: 1712.
- RAPAPORT, E., M. B. GOLDBERG, G. S. GORDAN, F. HINMAN Jr., Mortality in surgically treated tumors. Postgrad. Med. 1952. 11: 325.
- RESINK, J. E. J., A. S. SLUIS. Praesacrale retroperitoneale pneumografie. Ned. T. v. G. 1952. 96: 3053.
- RICHARDS, V., F. N. HATCH. Surgical experiences with pheochromocytoma. Ann. of Surg. 1951. 134: 40.
- RIDDELL, D. H., L. G. SCHUL, T. F. FRIST, T. D. BAKER. Experience with pheochromocytoma in 21 patients. Use of dichloroisoproterenol-hydrochloride for cardiac arrhythmia. Ann. of Surg. 1963. 157: 980.
- RIGGS Jr. B. L., R. G. SPRAGUE. Association of CUSHING's syndrome and neoplastic disease: observations in 232 cases of CUSHING's syndrome and review of literature. Coll. papers in Med. from the Mayo Clinic 1961-1962: 97.
- RINALDA, M., T. BARNABA. Die Nebennieren-Exstirpation bei Arteriopathien. Chirurg-Praxis 1964. 3: 409.
- RISER, M., M. L. LAVITZY, M. N. GLUZE et PASCAL. La médullo-sclérose surrénale. Traitement de l'hypertension artérielle humaine. Presse Méd. 1951. 59: 869.
- SATINSKY, V. P., H. P. REDONDO RAMIREZ, L. GILBERT. Transthoracic thoraco-abdominal portacaval anastomosis. The Journ. of Thor. Surg. 1950. 20: 272.



- SCHERMLY, W. Knochenmetastasen des Mammakarzinomas. Diagn. u. Hormon-Behandlung. Urbach u. Schwarzenberg, München, Berlijn. 1964.
- SCHIE, W. VAN, Phaeochromocytoma, Proefschrift Utrecht 1957.
- SCHOLTZ, D. A., C. F. GASTINEAU, E. G. HARRISON Jr. CUSHING's syndrome with malignant chromophobe tumor of the pituitary and extra-cranial metastasis. Report of case. Proc. Mayo Clin. 1962. 37: 31.
- SCOTT, H. W., G. W. RIDDLE, A. P. HARRIS, J. H. FOSTER. Diagnosis and treatment of CUSHING's syndrome. Ann of Surg. 1962. 155: 696.
- SCOTT, H. W. Jr., D. H. RIDDELL, S. K. BROCKMAN. Surgical management of pheochromocytoma. Surg. Gyn. Obst. 1965. 120: 707.
- SCOTT, W. W., P. B. HUDSON. Surgery of the adrenal glands. Amer. lecture series. No. 227 Charles C. Thomas Springfield 1954.
- SETERS, A. P. VAN, M. JENNY, A. QUERIDO. Unilateral adrenalectomy followed by pituitary irradiation in CUSHING's disease; with observations on cortisol secretion after therapy. Acta endocrinologica 1965. 48: 253.
- SIGEL, A. Luxierende oder nicht-luxierende Nierenchirurgie? Chir. Praxis 1961. 1: 93.
- SMITS, M. Een studie over het familiair voorkomen van phaeochromocytoma. Proefschrift Utrecht 1959.
- SOFFER, L. J., Diseases of the endocrine glands. Lea and Febiger. Philadelphia 1956.
- STAUFFER, H. M., T. M. DURANT, M. J. OPPENHEIMER. Gas-embolism. Roentgenologic considerations. Including the experimental use of carbondioxyde as an intracardiac contrast material. Radiology. 1956. 66: 686.
- STENGER, G. Behandeling van prostaatacarcinoom. Feestbundel Prof. Dr L. D. EERLAND. Van Gorcum, 1958.
- SULAMAA, M., G. R. WOILGREN. On topical diagnosis and treatment of phaeochromocytoma. Acta Chir. Scand. 1954. 108: 478.
- SYMINGTON, T., A. A. GOODALL. Studies in pheochromocytoma. Glasgow Med. Journ. 1953. 34: 75.
- TERRIER, F., P. LECENE. Les grands cystes de la capsule surrénale. Revue de chir. 1906. 34: 321.
- THOREK, P. Anatomy in surgery. Lippincott Cy. Philadelphia 1951.
- TIVERTUS, L. Pregnancy in a case of adrenalectomized CUSHING's syndrome. Acta Med. Scand. 1959. 164: 147.
- TOBIAN, L. Physiology of the juxtaglomerular cells. Ann. Int. Med. 1960. 52: 395.
- VISSER, H. K. A. Twee kinderen met het syndroom van CUSHING door resp. overproductie en overdosering van corticosteroiden. Ned. T. v. G. 1963. 107: 187.
- VRIES, A. DE, F. MANDL, M. RACHMILEVITZ, H. UNGAR. Paroxysmal hypertension due to adrenal medullary tumor (pheochromocytoma). Surgery 1946. 19: 522.
- WALKER, R. M. Pheochromocytoma in relation to pregnancy. Brit. J. of Surg. 1964. 51: 590.
- WALTERS, W., R. G. SPRAGUE. Hyperfunctioning tumors of the adrenal cortex. Study of nine cases. J.A.M.A. 1949. 141: 653.
- WELBOURN, R. B. The adrenal glands and hypertension. Surgical aspects. Brit. Journ. Surg. 1964. 51: 738.
- WIEBERDINK, J. Over metastasering van kanker. Proefschrift Groningen 1950.
- WILLIAMS, R. H. Textbook of endocrinology. W. B. Saunders Cy. 1962.
- WILICH, E., O. BUSCHMANN. Das Neuroblastoma sympathicum. Annales Paediatrici 1964 vol. 203 suppl. 2.
- WILLIS, R. A. The borderland of embryology. Butterworth. London 1958.
- WISE, R. A., S. CHUTSUPAKUL, O. BALANKURA. Adrenal gland injury in blunt abdominal trauma. Ann. of Surg. 1964. 160: 971.
- YOUNG, H. H. The technique for simultaneous exposure and operation on the adrenals.

Surg. Gyn. Obst. 1936. 63: 179.

ZANEN, D., P. VAN LEEUWEN. Twee patienten met beiderzijds een feochromocytoom in één geval gecombineerd met een schildkliercarcinoom. Ned. T. v. G. 1965. 109: 1241.

ZINTEL, H. A., C. C. WOLFERTH, W. A. JEFFERS, J. H. HAFKENSCHIEL, F. D. W. LUKENS. Subtotal adrenalectomy in the treatment of patient with severe essential hypertension. Ann. of Surg. 1951. 134: 351.